

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-106685
(43)Date of publication of application : 17.04.2001

(51)[Int.Cl.]

C07D401/12
A61K 31/4439
A61K 31/444
A61K 31/4709
A61K 31/5377
A61P 1/00
A61P 5/02
A61P 5/24
A61P 11/00
A61P 15/00
A61P 15/18
A61P 17/00
A61P 25/22
A61P 35/00
A61P 37/00
C07D401/14
C07D413/14
C07D471/08
C07D487/08

(21)Application number : 2000-257791
(22)Date of filing : 10.12.1996

(71)Applicant : MERCK & CO INC
(72)Inventor : GOULET MARK
ASHTON WALLACE T
CHU LIN
FISHER MICHAEL H
GIROTRA NARINDAR N
LIN PETER
WYVRATT MATTHEW J

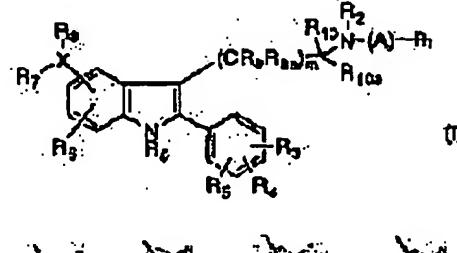
(30)Priority

(54) ANTAGONIST OF GONADOTROPIN RELEASING HORMONE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicinal composition containing a compound of formula (I) or pharmaceutically acceptable salt thereof which is useful as an antagonist of GnRH and may be useful for treatment of a variety of sex-hormone related and other conditions in men and women.

SOLUTION: This compound is represented by formula (I) [wherein A is a 1-6C alkyl or the like; R0 is hydrogen, a 1-6C alkyl or the like; R1 is a nitrogen-containing heterocycle or the like including formula (II), formula (III), formula (IV) or formula (V); R2 is hydrogen, a 1-6C alkyl



or the like; R3, R4 and R5 are each hydrogen, a 1-6C alkyl or the like; R6 is hydrogen, a 1-6C alkyl or the like; R7 is hydrogen, a 1-6C alkyl or the like; R8 is C(O)OR20, C(O)NR20R21 or the like; when (m) is not 0, R9 and R9a are each hydrogen, a 1-6C alkyl; R10 and R10a are each hydrogen, a 1-6C alkyl or the like].

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 16.07.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C) 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-106685

(P2001-106685A)

(43) 公開日 平成13年4月17日 (2001.4.17)

(51) Int CL¹
C 07 D 401/12
A 61 K 31/4439
31/444
31/4709
31/5377

識別記号

F I
C 07 D 401/12
A 61 K 31/4439
31/444
31/4709
31/5377

マーク (参考)

審査請求 未請求 請求項の数15 O L 外国語出願 (全142頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-257791 (P2000-257791)
(62) 分割の表示 特願平9-522124の分割
(22) 出願日 平成8年12月10日 (1996.12.10)

(31) 優先権主張番号 60/008, 633
(32) 優先日 平成7年12月14日 (1995.12.14)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(31) 優先権主張番号 9603242.0
(32) 優先日 平成8年2月16日 (1996.2.16)
(33) 優先権主張国 イギリス (GB)

(71) 出願人 390023526
MERCK & COMPANY INC
OPERATED
アメリカ合衆国、ニュージャージィ、ロー
ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ
ュー 126
(74) 代理人 100062007
弁理士 川口 義雄 (外1名)

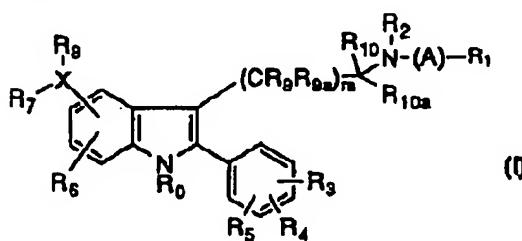
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ゴナドトロビン放出ホルモン拮抗剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 GnRHの拮抗剤として有用であり、従って男性及び女性の種々の性ホルモン関連及び他の症状の治療に有用であり得る、式(I)の化合物又はその医薬上許容し得る塩を含む医薬組成物を提供する。

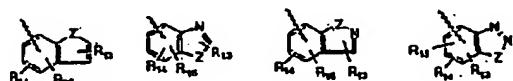
【解決手段】 下記式(I)



(I)

R₃、R₄及びR₅は独立に、水素、C₁—C₆アルキル等、R₆は、水素、C₁—C₆アルキル等、R₇は、水素、C₁—C₆アルキル等、R₈は、C(O)OR₂₀、C(O)NR₂₀R₂₁等、mが0でない場合、R₉及びR_{9a}は独立に、水素、C₁—C₆アルキル、R₁₀及びR_{10a}は独立に、水素、C₁—C₆アルキル等]で示される化合物。

【式中、Aは、C₁—C₆アルキル等、R₀は、水素、C₁—C₆アルキル等、R₁は、

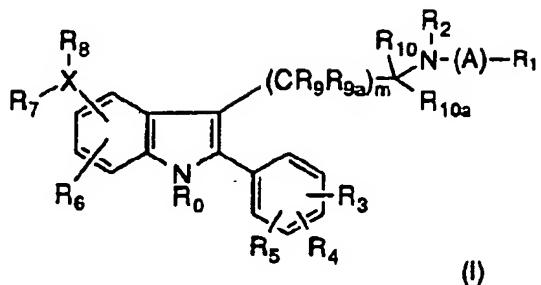


等含窒素複素環R₂は、水素、C₁—C₆アルキル等、

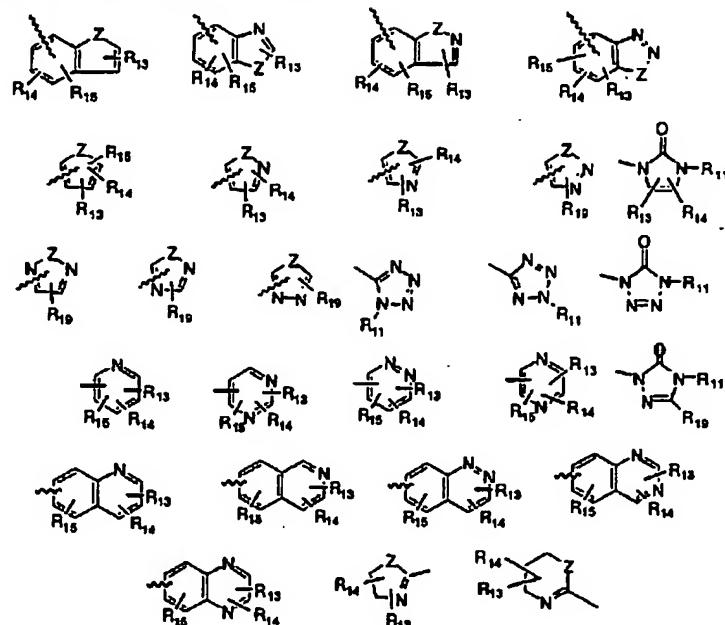
【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：

【化1】



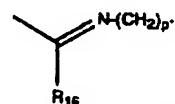
〔式中、Aは、 $C_1 - C_6$ アルキル、置換 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、置換 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、置換 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_6$ アルキニル、置換 $C_3 - C_6$ アルキニル〕



であり； R_2 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、置換 $C_1 - C_6$ アルキル、アラルキル、置換アラルキル、アリール、置換アリール、アルキル- OR_{11} 、 $C_1 - C_6$ ($NR_{11}R_{12}$)、 $C_1 - C_6$ ($CONR_{11}R_{12}$) 又は $C(NR_{11}R_{12})NH$ であり； R_2 及び A は一緒になって、5～7 個の原子からなる環を形成し； R_3 、 R_4 及び R_5 は独立に、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、置換 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、置換 $C_2 - C_6$ アルケニル、 CN 、ニトロ、 $C_1 - C_3$ ベルフルオロアルキル、 $C_1 - C_3$ ベルフルオロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、 $R_{11}O(CH_2)_p$ 、 $R_{11}C(O)O(CH_2)_p$ 、 $R_{11}OC(O)(CH_2)_p$ 、 $-(CH_2)_pS(O)_nR_{17}$ 、 $-(CH_2)_pC(O)NR_{11}R_{12}$ 又はハロゲン（ここで、R

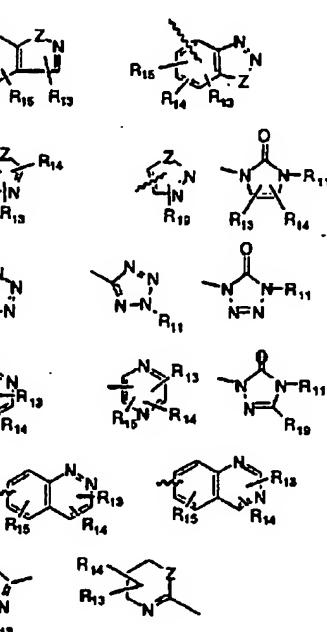
ルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_0 - C_5$ アルキル- $S(O)_n-C_0-C_5$ アルキル、 $C_0 - C_5$ アルキル- $O-C_0-C_5$ アルキル、 $C_0 - C_5$ アルキル- $NR_{18}-C_0-C_5$ アルキル（ここで、 R_{18} 及び $C_0 - C_5$ アルキルは一緒になって環を形成し得る）、

【化2】



、又は単結合であり； R_0 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、置換 $C_1 - C_6$ アルキル（ここで、置換基は以下に定義の通りである）、アリール、置換アリール、アラルキル又は置換アラルキル（ここで、置換基は R_3 、 R_4 及び R_5 に関して定義の通りである）であり； R_1 は、

【化3】



17 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ベルフルオロアルキル、アリール又は置換アリールである）であり； R_3 及び R_4 は一緒になって、3～7 個の炭素原子からなる炭素環又は N、O 及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む複素環を形成し； R_6 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、置換 $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、置換アリール、 $C_1 - C_3$ ベルフルオロアルキル、 CN 、 NO_2 、ハロゲン、 $R_{11}O(CH_2)_p$ 、 $NR_{20}C(O)R_{21}$ 、 $NR_{21}C(O)R_{20}$ 又は SO_nR_{20} であり； R_7 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル又は置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、但し、Xが水素又はハロゲンのときは、 R_7 は存在せず； R_8 は、 $C(O)OR_{20}$ 、 $C(O)NR_{20}R_{21}$ 、 $NR_{20}R_{21}C(O)R_{20}$ 、 $NR_{21}C(O)NR_{20}R_{21}$ 、 NR

$R_{20}S(O)_2R_{21}$ 、 $NR_{21}S(O)_2NR_{20}R_{21}$ 、 $OC(O)R_{20}$ 、 $OC(O)NR_{20}R_{21}$ 、 OR_{20} 、 SO_nR_{20} 、 $S(O)_nNR_{20}R_{21}$ 、場合によって R_3 、 R_4 及び R_5 で置換され得る、N、O若しくはSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む複素環若しくは二環式複素環、 C_1-C_6 アルキル又は置換 C_1-C_6 アルキルであり；あるいは、 R_7 と R_8 は一緒になって、場合によって R_3 、 R_4 及び R_5 で置換され得る、N、O若しくはSから選択される1個以上のヘテロ原子を含む複素環を形成し； m が0でない場合、 R_9 及び R_{9a} は独立に、水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_1-C_6 アルキル、アリール、置換アリール、アラルキル又は置換アラルキルであり；あるいは、 m が0でない場合、 R_9 と R_{9a} は一緒になって、3～7個の原子からなる炭素環又は

【化4】



を形成し； m が0でない場合、 R_9 とAは一緒になって、3～7個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を含む複素環を形成し；あるいは、 R_{10} 及び R_{10a} は独立に、水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_1-C_6 アルキル、アリール、置換アリール、アラルキル又は置換アラルキルであり；あるいは、 R_{10} と R_{10a} は一緒になって、3～7個の原子からなる炭素環又は

【化5】



を形成し； m が0でない場合、 R_9 と R_{10} は一緒になって、3～7個の炭素原子からなる炭素環又は1個以上のヘテロ原子を含む複素環を形成し；あるいは、 m が0でない場合、 R_9 と R_2 が一緒になって、3～7個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を含む複素環を形成し；あるいは、

R_{10} と R_2 が一緒になって、3～7個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を含む複素環を形成し； R_{10} とAは一緒になって、3～7個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を含む複素環を形成し；あるいは、

R_{11} 及び R_{12} は独立に、水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_1-C_6 アルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、3～7個の原子からなる炭素環又は3～7個の原子を含む置換炭素環であり； R_{11} と R_{12} は一緒になって、場合によって置換される3～7個の原子からなる環を形成し得； R_{13} は、水素、 OH 、 NR_7R_8 、 $NR_{11}SO_2$ （ C_1-C_6 アルキル）、 $NR_{11}SO_2$ （置換 C_1-C_6 アルキル）、 $NR_{11}SO_2$ （アリール）、 $NR_{11}SO_2$ （置換アリール）、 $NR_{11}SO_2$ （ C_1-C_3 ペ

ルフルオロアルキル）； SO_2NR_{11} （ C_1-C_6 アルキル）、 SO_2NR_{11} （置換 C_1-C_6 アルキル）、 SO_2NR_{11} （アリール）、 SO_2NR_{11} （置換アリール）、 SO_2NR_{11} （ C_1-C_3 ペルフルオロアルキル）； SO_2NR_{11} （ $C(O)C_1-C_6$ アルキル）； SO_2NR_{11} （ $C(O)-置換C_1-C_6$ アルキル）； SO_2NR_{11} （ $C(O)-置換アリール）； SO_2NR_{11} （ $C(O)-置換アリール）； $S(O)_n$ （ C_1-C_6 アルキル）； $S(O)_n$ （アリール）、 $S(O)_n$ （置換アリール）、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルコキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、置換 C_1-C_6 アルコキシ、 $COOH$ 、ハロゲン、 NO_2 又は CN あり； R_{14} 及び R_{15} は独立に、水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、置換 C_2-C_6 アルケニル、 CN 、ニトロ、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルコキシ、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、 $R_{11}O$ （ CH_2 ）_p、 $R_{11}C(O)O(CH_2)$ （ CH_2 ）_p、 $R_{11}OC(O)(CH_2)$ （ CH_2 ）_p、 $-(CH_2)_pS(O)_nR_{17}$ 、 $-(CH_2)_pC(O)NR_{11}R_{12}$ 又はハロゲン（ここで、 R_{17} は水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、アリール若しくは置換アリールである）であり； R_{16} は、水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_1-C_6 アルキル又は $N(R_{11}R_{12})$ であり； R_{18} は、水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_1-C_6 アルキル、 $C(O)OR_{11}$ 、 $C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $C(O)R_{11}$ 又は $S(O)_nR_{11}$ であり； R_{19} は、 R_{13} 又は R_{14} についての定義の通りであり； R_{20} 及び R_{21} は独立に、水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_1-C_6 アルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、3～7個の原子を含む炭素環、3～7個の原子を含む置換炭素環、場合によって R_3 、 R_4 及び R_5 で置換され得る、N、O若しくはSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む複素環若しくは二環式複素環、又は場合によって R_3 、 R_4 及び R_5 で置換され得る、N、O若しくはSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む複素環若しくは二環式複素環で置換された C_1-C_6 アルキルであり； R_{20} と R_{21} は一緒になって、3～7個の原子を含む任意置換された環を形成し得；Xは、N、O、 $S(O)_n$ 、 $C(O)$ 、 $(CR_{11}R_{12})_p$ 、 R_8 への単結合、 C_2-C_6 アルケニル、置換 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル又は置換 C_2-C_6 アルキニルであり；XがO、 $S(O)_n$ 、 $C(O)$ 又は $CR_{11}R_{12}$ の場合は、 R_8 のみが存在し得；Zは、O、S又は NR_{11} であり； m は0～3であり； n は0～2であり； p は0～4であり；及び上記アルキル、シクロアルキル、アルケニル及$$

びアルキニルの置換基は、C₁—C₆アルキル、C₃—C₇シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、C₁—C₆アルコキシ、フルオロ、C(O)OR₁、アリールC₁—C₃アルコキシ、置換アリールC₁—C₃アルコキシから選択され、上記アリールの置換基はR₃、R₄及びR₅に関して定義されている通りである】を有する化合物又はその医薬上許容し得る付加塩及び／若しくは水和物、あるいは、適当な場合には、その幾何若しくは光学異性体又はラセミ混合物。

【請求項2】 有効量の請求項1に記載の化合物及び医薬上に許容し得る担体を含む、ゴナドトロビン放出ホルモンを拮抗することによってゴナドトロビン放出ホルモン誘発疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項3】 ゴナドトロビン放出ホルモン誘発疾患が性ホルモン関連症状である、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】 ゴナドトロビン放出ホルモン誘発疾患が性ホルモン依存性ガン、良性前立腺過形成又は子宮筋腫である、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項5】 性ホルモン依存性ガンが、前立腺ガン、子宮ガン、乳ガン及び下垂体性腺刺激ホルモン分泌腺腫からなる群から選択される、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】 性ホルモン関連症状が、子宮内膜症、多くのう胞性卵巣疾患、子宮平滑筋腫及び思春期早発症からなる群から選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項7】 有効量の請求項1に記載の化合物及び医薬上許容し得る担体を含む、避妊のための医薬組成物。

【請求項8】 有効量の請求項1に記載の化合物及び医薬上許容し得る担体を含む、エリテマトーデスの治療のための医薬組成物。

【請求項9】 有効量の請求項1に記載の化合物及び医薬上許容し得る担体を含む、過敏性腸症候群の治療のための医薬組成物。

【請求項10】 有効量の請求項1に記載の化合物及び医薬上許容し得る担体を含む、月経前症候群の治療のための医薬組成物。

【請求項11】 有効量の請求項1に記載の化合物及び医薬上許容し得る担体を含む、(男性型)多毛症の治療のための医薬組成物。

【請求項12】 成長ホルモンの内生産又は放出を刺激する有効量の化合物、有効量の請求項1に記載の化合物及び医薬上許容し得る担体を含む、低身長又は成長ホルモン欠損の治療のための医薬組成物。

【請求項13】 有効量の請求項1に記載の化合物及び医薬上許容し得る担体を含む、睡眠無呼吸症のような睡眠障害の治療のための医薬組成物。

【請求項14】 不活性担体と成長ホルモンの内生産又は放出を刺激する有効量の化合物を請求項1の化合物と

ともに含む医薬組成物。

【請求項15】 請求項1に記載の化合物と医薬上許容し得る担体とを組み合わせることを含む医薬組成物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】 発明の背景

黄体化ホルモン放出ホルモン(LH-RH)とも称されるゴナドトロビン放出ホルモン(GnRH)は、ヒトの生殖において重要な役割を果たすデカペプチドである。該ホルモンは、視床下部から放出され、下垂体に作用して黄体化ホルモン(LH)及び卵胞刺激ホルモン(FSH)の合成及び分泌を刺激する。下垂体から放出されるLHは、主として男性及び女性の性腺ステロイド産生の調節に関与し、FSHは、男性の精子形成や女性の卵胞の発育を調節する。GnRH作用剤及び拮抗剤はLH/FSH放出の阻害を必要とする特定の症状の治療に有効であることが証明されている。特に、GnRHを用いた療法は、子宮内膜症、子宮平滑筋腫、多のう胞性卵巣疾患、思春期早発症及び数種の性腺ステロイド依存性腫瘍形成、特に、前立腺ガン、乳ガン及び卵巣ガンの治療に有効であることが証明されている。GnRH作用剤及び拮抗剤は、種々の補助授精法(assisted fertilization techniques)にも利用されており、男性及び女性の潜在的避妊薬として検討されている。さらに、GnRH作用剤及び拮抗剤は、下垂体性腺刺激ホルモン分泌腺腫、睡眠無呼吸症候群のような睡眠障害、過敏性腸症候群、月経前症候群、良性前立腺過形成、(男性型)多毛症の治療や、成長ホルモン欠損児の成長ホルモン療法の佐剤として、またネズミ型狼ろうの治療にも有効であり得ることが示された。本発明の化合物は、ビスホスホネート(ビスホスホン酸)や、成長ホルモン分泌促進剤(例えば、MK-0677)のような他の薬剤と組み合わせて、カルシウム、リン及び骨代謝障害の治療及び予防、特に、GnRH拮抗剤を用いた療法中の骨欠損(bone loss)の予防に用い得、また、エストロゲン剤、プロゲステロン剤、抗エストロゲン剤、抗プロゲスチン剤及び／又はアンドロゲン剤と組み合わせて、GnRH拮抗剤を用いた療法中の骨欠損や体熱感のような性機能低下症状の予防又は治療に用いることができる。

【0002】さらに、本発明の化合物は、フィナステライド(finasteride)又はエプリステライド(epiristeride)のようなら α -レダクターゼ2阻害剤; WO93/23420号及びWO95/11254号に開示されている4,7 β -ジメチル-4-アザ-5 α -コレスタン-3-オン、3-オキソ-4-アザ-4,7 β -ジメチル-16 β -(4-クロロフェノキシ)-5 α -アンドロスタン及び3-オキソ-4-アザ-4,7 β -ジメチル-16 β -(フェノキシ)-5 α -アンドロスタンのようなら α -レダクターゼ1阻害剤; WO95/07927号に開示されている3-オキソ-4-アザ-17 β

-(2,5-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル)-5 α -アンドロスタンのような5 α -レダクターゼ1及び5 α -レダクターゼ2の二重阻害剤；フルタミド、カソデックス(casodex)及び酢酸シプロテロンのような抗アンドロゲン剤や、アラゾシン、テラゾシン、ドキサゾシン(doxazosin)、タムスロシン(tamsulosin)及びアルフゾシン(alfuzosin)のような α -1ブロッカーと同時投与し得る。

【0003】さらに、本発明の化合物は、成長ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン又は成長ホルモン分泌促進剤と組み合わせて用いて、成長ホルモン欠損児の思春期を遅らせて、思春期に、骨端が融合して成長が停まる前に該児童の身長を伸び続けさせることができる。

【0004】一般に用いられているGnRH拮抗剤はGnRH様デカペチドであり、恐らくその経口活性の低さのために、通常、静脈内又は皮下投与されている。該拮抗剤は一般に、1位、2位、3位、6位及び10位でアミノ酸置換されている。

【0005】非ペプチドGnRH拮抗剤は経口投与し得るという点で有利であると考えられる。非ペプチドGnRH拮抗剤は、ヨーロッパ特許出願第0219292号及びB. De la, J. Med. Chem., 32, 2036-2038 (1989) や、(Takeda Chemical Industries, Ltd.) WO95/28405号、WO95/29900号及びEP0679642号に記載されている。

【0006】当業界で公知の置換インドールとしては、以下の特許及び特許出願に記載のものが挙げられる。米国特許第5,030,640号は、強力な β -作用剤である α -複素環式エタノールアミノアルキルインドールを開示している。米国特許第4,544,663号は、男性の授精阻止薬として有用であると考えられるインドールアミン誘導体を開示している。WO90/05721号は、糖尿病薬、抗肥満症薬及び抗かゆ状硬化症薬として有用な α -アミノインドール-3-酢酸を開示している。仏国特許第2,181,559号は、鎮静、神経弛緩、鎮痛、血圧降下、抗セロトニン及び抗アドレナリン活性を有するインドール誘導体を開示している。ベルギー国特許第879381号は、高血圧症、レイノーブ病及び片頭痛の治療に用いられる心血管薬としての3-アミノアルキル-1H-インドール-5-チオアミド及びカルボキサミド誘導体を開示している。

【0007】発明の要旨

本発明は、男性及び女性の種々の性ホルモン関連症状の治療に用い得るGnRHの非ペプチド拮抗剤である化合物、該化合物の製造法、並びに哺乳動物に用いるための該化合物を含む医薬組成物及び該組成物の製造法に関する。

【0008】本発明の化合物は、GnRHホルモン拮抗剤としての活性を有しているために、男性及び女性にお

ける種々の性ホルモン関連症状の治療に有用である。該症状には、子宮内膜症、子宮平滑筋腫、多のう胞性卵巣疾患、(男性型)多毛症、思春期早発症や、特に、前立腺ガン、乳ガン及び卵巣ガンのような性腺ステロイド依存性腫瘍形成、性腺刺激ホルモン分泌腺腫、睡眠無呼吸症候群、過敏性腸症候群、月経前症候群、並びに良性前立腺過形成が含まれる。該化合物はさらに、成長ホルモン欠損及び低身長の治療に対する佐剤として、また、エリテマトーデスの治療にも有用である。さらに、本発明の化合物は、体外授精においても、避妊薬としても有用であり得る。該化合物は、アンドロゲン剤、エストロゲン剤、プロゲステロン剤、抗エストロゲン剤及び抗プロゲストゲン剤と組み合わせると、子宮内膜症、平滑筋腫の治療及び避妊にも有用であり得る。該化合物は、テストステロン又は他のアンドロゲン剤若しくは抗プロゲストゲン剤と組み合わせると、男性の避妊薬としても有用であり得る。また、該化合物は、エナラブリル又はカブトアブリルのようなアンギオテンシン変換酵素阻害剤、ロサルタン(Losartan)のようなアンギオテンシンⅠⅠレセプター拮抗剤又はレニン阻害剤と組み合わせて、子宮平滑筋腫の治療にも用い得る。さらに、本発明の化合物は、ビスホスホネート(ビスホスホン酸)及び他の薬剤と組み合わせて、カルシウム、リン及び骨代謝障害の治療及び予防、特にGnRH拮抗剤を用いた療法中の骨欠損の予防に用い得、また、エストロゲン剤、プロゲステロン剤及び/又はアンドロゲン剤と組み合わせて、GnRH拮抗剤を用いた療法中の骨欠損又は体熱感のような性機能低下症状の予防又は治療にも用い得る。

【0009】さらに、本発明の化合物は、フィナステライド又はエプリステライドのような5 α -レダクターゼ2阻害剤；WP93/23420号及びWO95/11254号に開示されている4,7 β -ジメチル-4-アザ-5 α -コレスタン-3-オノン、3-オキソ-4-アザ-4,7 β -ジメチル-16 β -(4-クロロフェノキシ)-5 α -アンドロスタン及び3-オキソ-4-アザ-4,7 β -ジメチル-16 β -(フェノキシ)-5 α -アンドロスタンのような5 α -レダクターゼ1阻害剤；WO95/07927号に開示されている3-オキソ-4-アザ-17 β -(2,5-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル)-5 α -アンドロスタンのような5 α -レダクターゼ1及び5 α -レダクターゼ2の二重阻害剤；フルタミド、カソデックス及び酢酸シプロテロンのような抗アンドロゲン剤や、アラゾシン、テラゾシン、ドキサゾシン、タムスロシン及びアルフゾシンのような α -1ブロッカーと同時投与し得る。

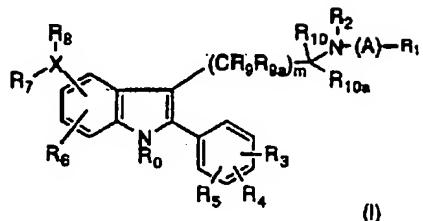
【0010】また、本発明の化合物は、成長ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン又は成長ホルモン分泌促進剤と組み合わせて用いて、成長ホルモン欠損児の思春期を遅らせて、思春期に、骨端が融合して成長が停まる前に該児童の身長を伸び続けさせることができる。

【0011】発明の詳細な説明

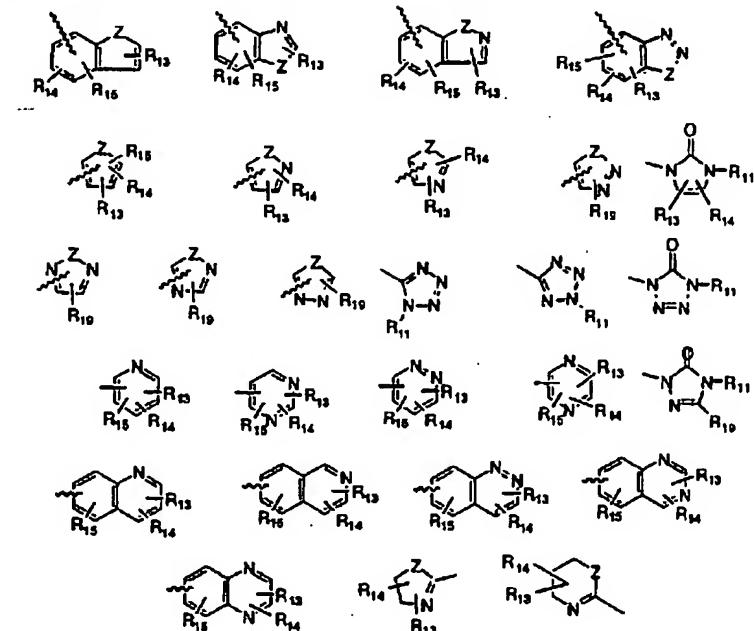
本発明は、一般式：

【0012】

【化6】



〔式中、Aは、C₁—C₆アルキル、置換C₁—C₆アルキル、C₃—C₇シクロアルキル、置換C₃—C₇シクロアルキル、C₃—C₆アルケニル、置換C₃—C₆アルケニル、C₃—C₆アルキニル、置換C₃—C₆アルキニル、C₁—C₆アルコキシ、C₀—C₅アルキル〕

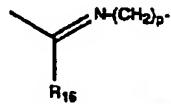


であり；R₂は、水素、C₁—C₆アルキル、置換C₁—C₆アルキル、アラルキル、置換アラルキル、アリール、置換アリール、アルキル—OR₁₁、C₁—C₆(NR₁₁R₁₂)、C₁—C₆(CONR₁₁R₁₂)又はC(NR₁₁R₁₂)NHであり；R₂及びAは一緒になって、5～7個の原子からなる環を形成し；R₃、R₄及びR₅は独立に、水素、C₁—C₆アルキル、置換C₁—C₆アルキル、C₂—C₆アルケニル、置換C₂—C₆アルケニル、CN、ニトロ、C₁—C₃ペルフルオロアルキル、C₁—C₃ペルフルオロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、R₁₁O(CH₂)_p—、R₁₁C(O)O(CH₂)_p—、R₁₁OC(O)(CH₂)_p—、—(CH₂)_pS(O)_nR₁₇、—(CH₂)_pC(O)NR₁₁R₁₂又はハロゲン(ここで、R

—S(O)_n—C₀—C₅アルキル、C₀—C₅アルキル—O—C₀—C₅アルキル、C₀—C₅アルキル—N(R₁₈—C₀—C₅アルキル(ここで、R₁₈及びC₀—C₅アルキルは一緒になって環を形成し得る)、

【0013】

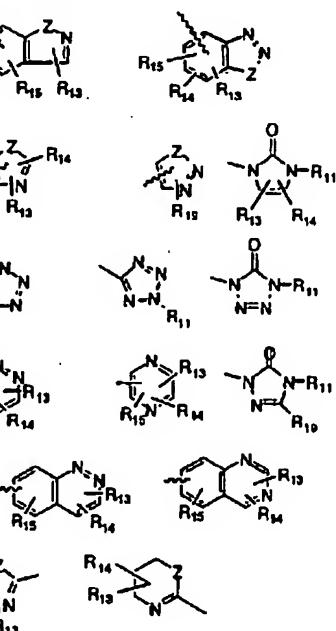
【化7】



、又は単結合であり；R₀は、水素、C₁—C₆アルキル、置換C₁—C₆アルキル(ここで、置換基は以下に定義の通りである)、アリール、置換アリール、アラルキル又は置換アラルキル(ここで、置換基はR₃、R₄及びR₅に関して定義の通りである)であり；R₁は、

【0014】

【化8】



17は、水素、C₁—C₆アルキル、C₁—C₃ペルフルオロアルキル、アリール又は置換アリールである)であり；R₃及びR₄は一緒になって、3～7個の炭素原子からなる炭素環又はN、O及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む複素環を形成し；R₆は、水素、C₁—C₆アルキル、置換C₁—C₆アルキル、アリール、置換アリール、C₁—C₃ペルフルオロアルキル、CN、NO₂、ハロゲン、R₁₁O(CH₂)_p—、NR₂₁C(O)R₂₀、NR₂₁C(O)NR₂₀R₂₁又はSO_nR₂₀であり；R₇は、水素、C₁—C₆アルキル又は置換C₁—C₆アルキルであり、但し、Xが水素又はハロゲンのときは、R₇は存在せず；R₈は、C(O)OR₂₀、C(O)NR₂₀R₂₁、NR₂₁C(O)R₂₀、NR₂₁C(O)NR₂₀R₂₁、NR

$\text{S(O)}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{NR}_{21}\text{S(O)}_2\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ 、 OC(O)R_{20} 、 $\text{OC(O)NR}_{20}\text{R}_{21}$ 、 OR_{20} 、 SO_nR_{20} 、 $\text{S(O)}_n\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ 、場合によって R_3 、 R_4 及び R_5 で置換され得る、N、O若しくはSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む複素環若しくは二環式複素環、 C_1-C_6 アルキル又は置換 C_1-C_6 アルキルであり；あるいは、 R_7 と R_8 は一緒になって、場合によって R_3 、 R_4 及び R_5 で置換され得る、N、O若しくはSから選択される1個以上のヘテロ原子を含む複素環を形成し；mが0でない場合、 R_9 及び R_{9a} は独立に、水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_1-C_6 アルキル、アリール、置換アリール、アラルキル又は置換アラルキルであり；あるいは、mが0でない場合、 R_9 と R_{9a} は一緒になって、3~7個の原子からなる炭素環又は

【0015】

【化9】



を形成し；mが0でない場合、 R_9 とAは一緒になって、3~7個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を含む複素環を形成し；あるいは、 R_{10} 及び R_{10a} は独立に、水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_1-C_6 アルキル、アリール、置換アリール、アラルキル又は置換アラルキルであり；あるいは、 R_{10} と R_{10a} は一緒になって、3~7個の原子からなる炭素環又は

【0016】

【化10】



を形成し；mが0でない場合、 R_9 と R_{10} は一緒になって、3~7個の炭素原子からなる炭素環又は1個以上のヘテロ原子を含む複素環を形成し；あるいは、mが0でない場合、 R_9 と R_2 が一緒になって、3~7個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を含む複素環を形成し；あるいは、 R_{10} とAは一緒になって、3~7個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を含む複素環を形成し；あるいは、 R_{10} と R_2 が一緒になって、3~7個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を含む複素環を形成し；あるいは、 R_{11} 及び R_{12} は独立に、水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_1-C_6 アルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、3~7個の原子からなる炭素環又は3~7個の原子を含む置換炭素環であり； R_{11} と R_{12} は一緒になって、3~7個の原子を含む任意置換された環を形成し得； R_{13} は、水素、O、H、 NR_7R_8 、 $\text{NR}_{11}\text{SO}_2$ (C_1-C_6 アルキル)、 $\text{NR}_{11}\text{SO}_2$ (置換 C_1-C_6 アルキル)、N、 R_{11}SO_2 (アリール)、 $\text{NR}_{11}\text{SO}_2$ (置換アリール)、 $\text{NR}_{11}\text{SO}_2$ (C_1-C_3 ペルフルオロアルキル)； $\text{SO}_2\text{NR}_{11}$ (C_1-C_6 アルキル)、SO

NR_{11} (置換 C_1-C_6 アルキル)、 $\text{SO}_2\text{NR}_{11}$ (アリール)、 $\text{SO}_2\text{NR}_{11}$ (置換アリール)、 $\text{SO}_2\text{NR}_{11}$ (C_1-C_3 ペルフルオロアルキル)； $\text{SO}_2\text{NR}_{11}$ ($\text{C(O)C}_1-\text{C}_6$ アルキル)； $\text{SO}_2\text{NR}_{11}$ ($\text{C(O)-置換C}_1-\text{C}_6$ アルキル)； $\text{SO}_2\text{NR}_{11}$ (C(O)アリール)； $\text{SO}_2\text{NR}_{11}$ (C(O)-置換アリール)； S(O)_n (C_1-C_6 アルキル)； S(O)_n (置換 C_1-C_6 アルキル)、 S(O)_n (アリール)、 S(O)_n (置換アリール)、 C_1-C_3 ペルフルオロアルコキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、置換 C_1-C_6 アルコキシ、COOH、ハロゲン、 NO_2 又はCNであり； R_{14} 及び R_{15} は独立に、水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、置換 C_2-C_6 アルケニル、CN、ニトロ、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルコキシ、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、 $\text{R}_{11}\text{O}(\text{CH}_2)_p-$ 、 $\text{R}_{11}\text{C(O)O}(\text{CH}_2)_p-$ 、 $\text{R}_{11}\text{OC(O)(CH}_2)_p-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{S(O)}_n\text{R}_{17}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C(O)NR}_{11}\text{R}_{12}$ 又はハロゲン(ここで、 R_{17} は水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、アリール若しくは置換アリールである)であり； R_{16} は、水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_1-C_6 アルキル又はN($\text{R}_{11}\text{R}_{12}$)であり； R_{18} は、水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_1-C_6 アルキル、 C(O)OR_{11} 、 $\text{C(O)NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 C(O)R_{11} 又は $\text{S(O)}_n\text{R}_{11}$ であり； R_{19} は、 R_{13} 又は R_{14} の定義の通りであり； R_{20} 及び R_{21} は独立に、水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_1-C_6 アルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、3~7個の原子を含む炭素環、3~7個の原子を含む置換炭素環、場合によって R_3 、 R_4 及び R_5 で置換され得る、N、O若しくはSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む複素環若しくは二環式複素環、又は場合によって R_3 、 R_4 及び R_5 で置換され得る、N、O若しくはSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む複素環若しくは二環式複素環で置換された C_1-C_6 アルキルであり； R_{20} と R_{21} は一緒になって、場合によって置換される3~7個の原子からなる環を形成し得；Xは、N、O、S(O)_n、C(O)、(CR₁₁R₁₂)_p、R₈への単結合、 C_2-C_6 アルケニル、置換 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル又は置換 C_2-C_6 アルキニルであり；XがO、S(O)_n、C(O)若しくはCR₁₁R₁₂のときは、R₈のみが存在し得；Zは、O、S又はNR₁₁であり；mは0~3であり；nは0~2であり；pは0~4であり；及び上記アルキル、シクロアルキル、アルケニル及びアルキニルの置換基は、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、置換アリ

ール、アラルキル、置換アラルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、C₁~C₆アルコキシ、フルオロ、C(O)OR_{1,1}、アリールC₁~C₃アルコキシ、置換アリールC₁~C₃アルコキシから選択され、上記アリールの置換基はR₃、R₄及びR₅に関して定義されている通りである]を有する化合物又はその医薬上許容し得る付加塩及び/又は水和物、あるいは、適当な場合には、その幾何若しくは光学異性体又はラセミ混合物に関する。

【0017】特に断りのない限り、本明細書及び請求の範囲全体を通して以下の定義が適用される。

【0018】どの変動成分（例えば、アリール、複素環、R₁など）も、任意の構成成分又は式I中に2度以上出現する場合、該変動成分の定義は、出現の都度、他のどの出現のときの定義からも独立している。また、置換基及び/又は変動成分の組み合わせは、そのような組み合わせにより安定な化合物が得られる場合にのみ許容される。

【0019】用語「アルキル」は、特定数の炭素原子からなる分枝鎖及び直鎖の飽和脂肪族炭化水素基、例えば、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル、ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノナニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、及びそれらの異性体、例えば、イソプロピル(i-Pr)、イソブチル(i-Bu)、s-ブチル(s-Bu)、t-ブチル(t-Bu)、イソペンタン、イソヘキサンなどを包含するものとする。

【0020】用語「アリール」には、フェニル及びナフチルが包含される。アリールとしてはフェニルが好ましい。

【0021】用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を包含するものとする。

【0022】用語「複素環」(heterocyclic ring)は、N、O及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む3~7個の原子からなる全ての非芳香族複素環、例えば、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロビラン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロビリジン、テトラヒドロビリミジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、ヒダントイイン、バレロラクタム、ピロリジノンなどを包含するものとする。

【0023】本明細書に用いられている用語「組成物」は、特定の量の特定の成分を含む生成物、及び直接又は間接に、特定の量の特定の成分を組み合わせて得られる任意の生成物を包含するものとする。

【0024】また、上記の複素環式基の多くが2種以上の互変異性体形態で存在し得ることは当業者には周知である。そのような互変異性体は全て本発明の範囲内に包含されるものとする。

【0025】本発明の化合物の光学異性体形態、即ち、

エナンチオマー混合物（例えばラセミ化合物）又はジアステレオマー混合物及び個々のエナンチオマー又はジアステレオマーが含まれる。これら個々のエナンチオマーは一般にその旋光度に応じて記号(+)と(-)、(L)と(D)、(1)と(d)又はそれらの組み合わせにより表される。また、これらの異性体はその絶対立体配置に応じて、それぞれ左及び直を意味する(S)と(R)により表すこともできる。

【0026】個々の光学異性体は、慣用の分離法を用い、例えば、光学的に活性な適切な酸で処理し、ジアステレオマーを分離し、次いで所望の異性体を回収して製造し得る。また、非対称合成法に従って個々の光学異性体を製造することもできる。

【0027】さらに、所与の化学式又は化学名は、その医薬上許容し得る付加塩及びその溶媒和物（例えば水和物）を包含する。

【0028】本発明の化合物は、それ自体有効であるが、安定性、易結晶化性、高溶解度及び他の望ましい特性を得るために医薬上許容し得る付加塩の形態で配合及び投与し得る。

【0029】本発明の化合物は、医薬上許容し得る塩の形態で投与し得る。用語「医薬上許容し得る塩」は、全ての許容し得る塩を包含するものとする。酸の塩の例としては、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、コハク酸、マロン酸、メタンスルホン酸の塩などがあり、該塩は、溶解度若しくは加水分解特性を変異させる剤形で用いることもできるし、持効製剤若しくはプロドラッグ製剤として用いることもできる。本発明の化合物の医薬上許容し得る塩としては、該化合物の特定の官能基に応じて、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛のような陽イオン、及びアンモニア、エチレンジアミン、N-メチルーグルタミン、リシン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイシン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェニチルアミン、ジエチルアミン、ビペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン及びテトラメチルアンモニウムヒドロキシドのような塩基から形成されたものが含まれる。これらの塩は、標準的な手順に従い、例えば、遊離酸と適当な有機又は無機塩基とを反応させるか、あるいは遊離塩基と適当な有機又は無機酸とを反応させて製造し得る。

【0030】また、酸(-COOH)又はアルコール基が存在する場合、例えば、メチル、エチル、ブチル、アセテート、マレート、ビバロイルオキシメチルなど及び当業界で公知のエステル類のような医薬上許容し得るエステルを用いて持効製剤又はプロドラッグ製剤用に溶解度又は加水分解特性を変えることができる。

【0031】本発明の化合物は、その立体構造が式Iに

示されている中心以外のキラル中心を有し得、従って、ラセミ化合物、ラセミ混合物及び個々のエナンチオマー又はジアステレオマーとして生成し得、そのような異性体形態物及びその混合物は全て本発明に包含される。さらに、本発明の化合物の結晶形態物には多形として存在し得るものがあり、そのような多形も本発明に包含されるものとする。また、本発明の化合物のなかには、水又

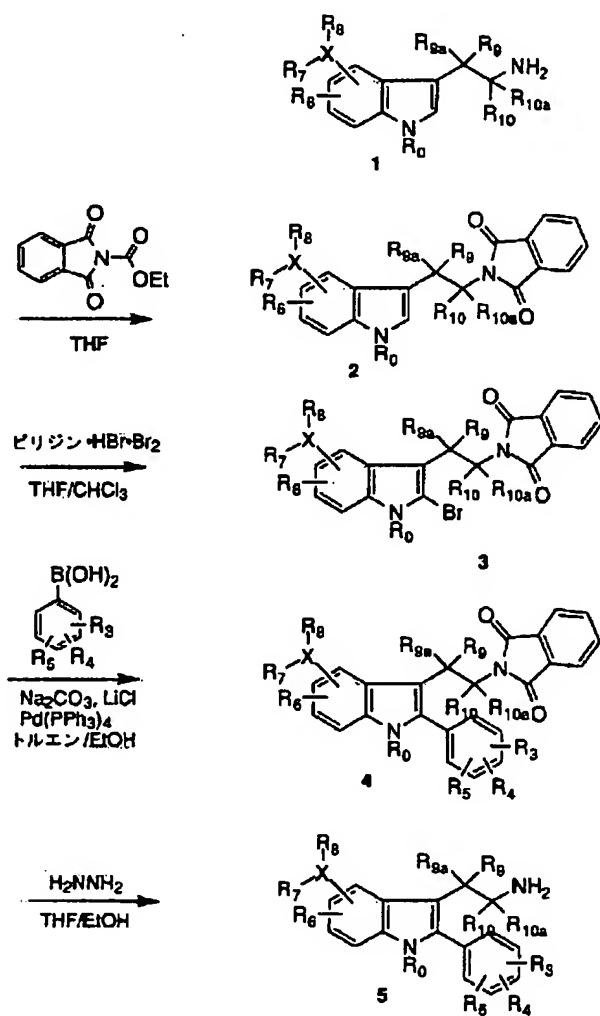
は共通有機溶媒との溶媒和物を形成し得るものもある。そのような溶媒和物も本発明の範囲内に包含される。

【0032】本発明の化合物は、以下の反応図式に従つて製造される。特に断りのない限り、全ての置換基は先に定義の通りである。

【0033】

【化11】

Scheme A



反応図式A

反応図式Aに示されているように、テトラヒドロフランのような不活性有機溶媒中、20～65℃、好ましくは65℃の温度で12～48時間、トリアタミン(1)をN-カルボキシフタルイミドで処理して、対応N-フタルイミドトリアタミン誘導体(2)を得る。該N-フタルイミドトリアタミン(2)を、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム又はその混合物のような不活性有機溶媒中、0～25℃で30分～4時間、ピリジニウムヒドロプロミドペルブロミド、ピロリドンヒドロトリプロミドなどのような臭化剤で処理してさらに修飾

すると、2-ブロモトリアタミン(3)が得られる。該ブロミド(3)を、パラジウム(0)触媒、水性炭酸ナトリウムなどの弱塩基や塩化リチウムのような塩化物源を用い、トルエン、ベンゼン、エタノール、プロパンノール又はその混合物のような不活性溶媒中、25～100℃、好ましくは80℃の温度で1～6時間、(実質的に、S. Gronowitz; A. B. Hornefeldt; Y. H. Yang, Chem. Scr. 1986, 26, 311-314に記載のように製造した)アリールボロン酸(arylboronic acid)と反応させて、2-アリールトリアタミン誘導体(4)を得る。最後

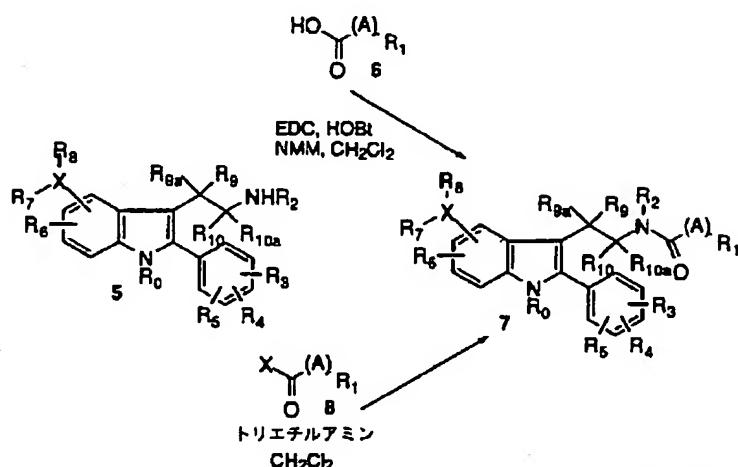
に、(4)を、メタノール又はエタノールのような不活性溶媒中、0~25°Cの温度で4~24時間、水性ヒドラジンで処理してフタルイミド基を除去し、トリプタミン

ン(5)を得る。

【0034】

【化12】

Scheme B



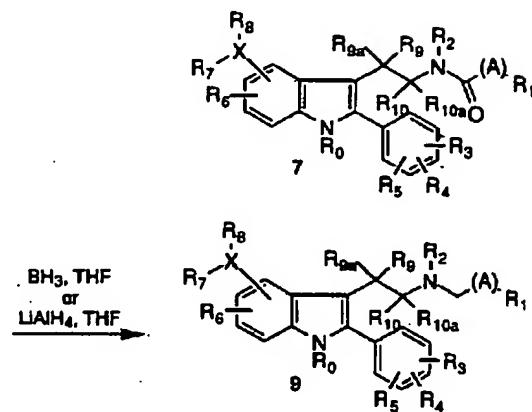
反応図式B

反応図式Bに示されているように、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(EDC)、1,3-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)などのカッピング試薬を用い、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)及びN-メチルモルホリン(NMM)、トリエチルアミンなどの第3級アミン塩基を加えるか又は加えずに、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド又はその混合物のような不活性有機溶媒中、室温又は室温に近い温度で3~24時間、2-アリールトリアミンをタイプ(6)のカルボン酸と縮合させて、対応アミド誘導体(7)を得る。あるいは、2-アリールトリアミン(5)を、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどの不活性有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ビリジンなどの第3級アミン塩基の存在下に、0~25°Cの温度で30分~4時間、活性エステル又はタイプ(8)の酸塩化物で処理して、(7)を得ることもできる。

【0035】

【化13】

Scheme C



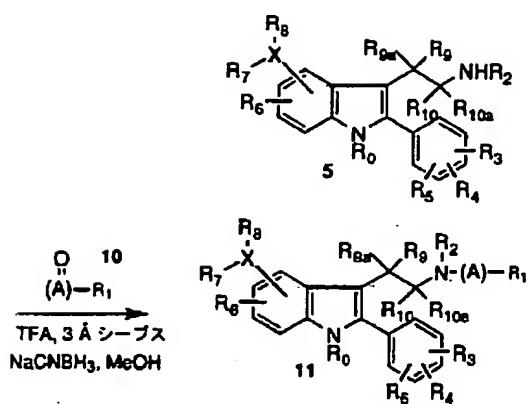
反応図式C

反応図式Cに示されているように、(7)のアミドカルボニルを、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサンなどの不活性有機溶媒中、25~100°C、好ましくは65°Cで1~8時間、ボラン、水素化アルミニウムリチウム又は等価の水和物源で処理して還元し、対応アミン化合物(9)を得る。

【0036】

【化14】

Scheme D



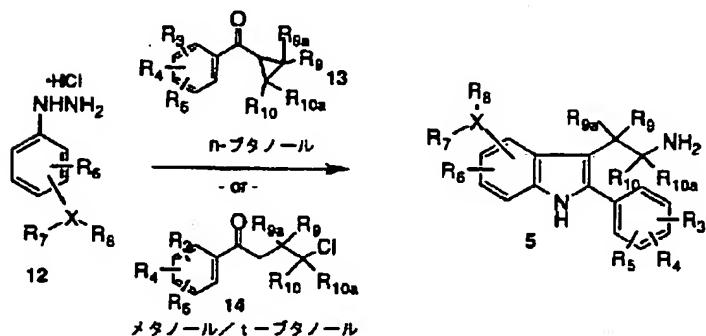
反応式D

反応式Dに示されているように、2-アリールトリプタミン(5)を、トリフルオロ酢酸(TFA)、酢酸などのような弱酸の存在下に、3 Å モレキュラーシーブ又は硫酸マグネシウムのような乾燥剤や、ホウ素化ナトリウム又はシアノホウ素化ナトリウムのような水和物を加えるか又は加えずに、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム又はその混合物のような不活性有機溶媒中、0~25°Cの温度で1~12時間、(10)タイプのアルデヒド又はケトンで処理して修飾すると、対応第2級又は第3級アミン誘導体(11)が得られる。

【0037】

【化15】

Scheme E



反応式E

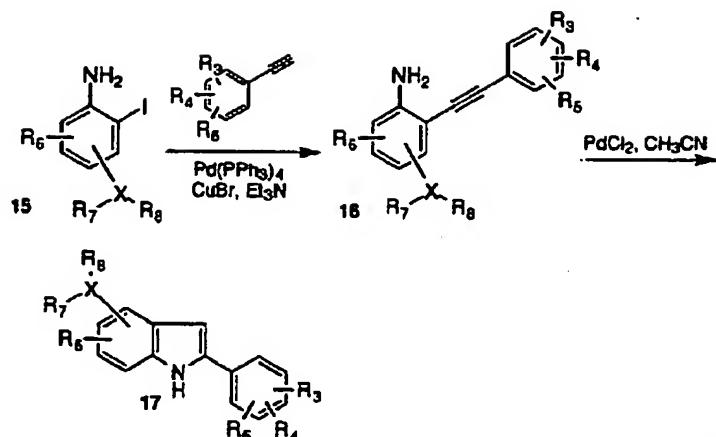
反応式Eに示されているように、アリールヒドラジン又はアリールヒドラジンヒドロクリリド(12)を、メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノールのような極性溶媒、好ましくはn-ブタノール中、70~120°Cの温度で8~24時間、(13)タイプのアリールシクロプロビルケトンで処理して、2-アリールトリプタミン(5)を得る。あるいは、アリールヒドラジン又はアリールヒドラジンヒドロクリリド(12)を、メタノ-

ル、エタノール、n-ブロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール又はその混合物のような極性溶媒中、室温で30分~2時間、4位に離脱基(塩化物、臭化物、ヨウ化物、O-メタンスルホネート、O-トリフルオロメタンスルホネートなど)を含む(14)タイプのアリールブチルケトンで処理し、次いで、4~24時間、65~100°Cの温度に加熱すると、2-アリールトリプタミン(5)が生成する。

【0038】

【化16】

Scheme F



反応図式F

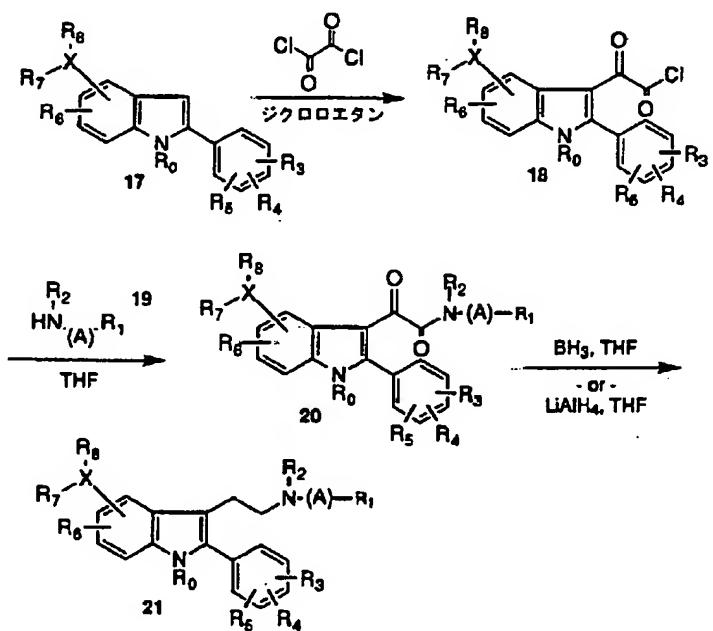
反応図式Fに示されているように、(15)タイプのヨードアニリンを、トリエチルアミンのような不活性有機溶媒中、50~88℃の温度で30分~5時間、アリールアセチレン、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムのような適切なパラジウム(0)触媒、臭化第一銅のようなハロゲン化銅(I)と反応させ、ジアリールアセチレン(16)を得る。該アセチレン(16)

を、アセトニトリルのような不活性有機溶媒中、50~82℃の温度で30分~6時間、塩化パラジウム(I)又は酢酸パラジウム(II)のようなパラジウム(II)触媒で処理してさらに修飾すると、2-アリールインドール(17)が得られる。

【0039】

【化17】

Scheme G



反応図式G

反応図式Gに示されているように、2-アリールインドール(17)を、純粋な塩化オキサリル又は塩化メチレン、クロロホルムなどの不活性有機溶媒中、25~65℃の温度で3~24時間、塩化オキサリルで処理して、塩化アシ

ル付加物(18)を得る。該粗生成物(18)を、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルムなどの不活性有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又はビリジンのようなアミン塩基の存在下に、0~25℃の温度で30分~4時間、(19)タイプのアミンと反応させると、ア

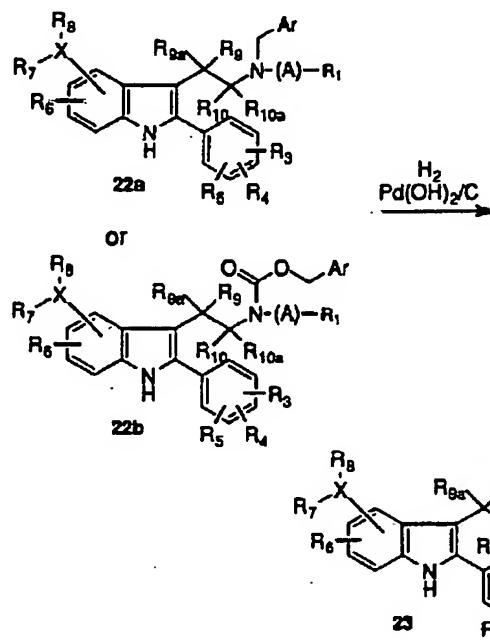
ミド誘導体(20)が得られる。該アミド(20)を、
テトラヒドロフランのような不活性有機溶媒中、高温、
好ましくは還流温度で1~5時間、ボラン又は水素化ア
ルミニウムリチウムのような還元剤で処理してさらに修

飾すると、化合物(21)が得られる。

【0040】

【化18】

Scheme H



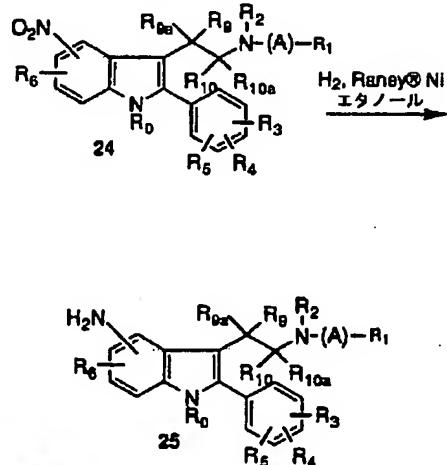
反応図式H

反応図式Hに示されているように、(22a)タイプのN-ベンジル誘導体又は(22b)タイプのN-ベンジルオキシカルボニル誘導体を、30%水性酢酸のような弱酸を加えた、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、メタノール、エタノール又はその混合物のような不活性有機溶媒中、10分~3時間又はアリール基が除去されて第2級アミンが得られるまで、水素(1 atm)及びパラジウム-炭、水酸化パラジウム-炭などの適切な触媒で処理して還元すると、第2級アミン類似体(7)が得られる。

【0041】

【化19】

Scheme I



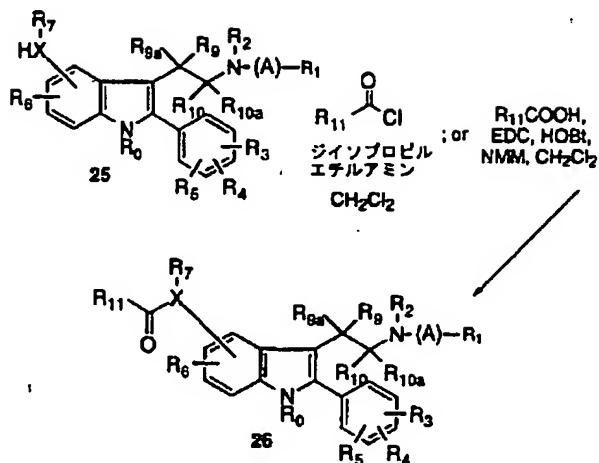
反応図式I

反応図式Iに示されているように、(24)タイプのニトロインドールを、エタノール、メタノールなどの不活性有機溶媒中、室温で2~12時間、水素(1 atm)及びRaney(登録商標)ニッケルの適切な触媒で処理して、対応アミノインドール誘導体(25)を得る。

【0042】

【化20】

Scheme J



反応図式J

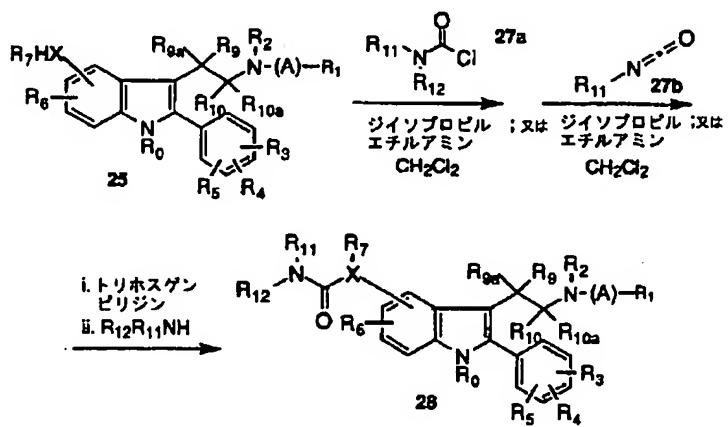
反応図式Jに示されているように、アミノインドール又はヒドロキシインドール(25)は多様な条件下にアシル化により修飾できる。例えば、(25)を、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン又はその混合物のような不活性有機溶媒中、0°C~室温で1~12時間、酸塩化物、酸無水物又は活性エステル、及びトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどのようなアミン塩基で処理して、対応アミド又はエステル誘導体(26)を得る。あるいは、(25)を、慣用の多くの脱水剤の1種を用いてカルボン酸とカップリングさせてもよい。例えば、アミノインドール(25)

を、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド又はその混合物のような不活性有機溶媒中、室温又は室温に近い温度で3~24時間、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、及びN-メチルモルホリン(NMM)、トリエチルアミンなどのような第3級アミン塩基を加えるか又は加えずに、適切なカルボン酸及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(EDC)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などで処理して、対応アミド又はエステル誘導体(26)を得る。

【0043】

【化21】

Scheme K



反応図式K

反応図式Kに示されているように、(25)の尿素又はカルバメート誘導体を、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又はその混合物のような不活性有機溶媒中、0~65°Cの温度で1~72時間、(27a)タイプの塩化カルバモイル又は(27b)タイプのイソシアナート試薬及びピリジン、

トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアミン塩基で処理すると、(28)が得られる。化合物(25)を、塩化メチレン、クロロホルムなどの不活性溶媒中、-20~0°Cの温度で20分~2時間、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのアミン塩基を加えるか又は加えずに、ホ

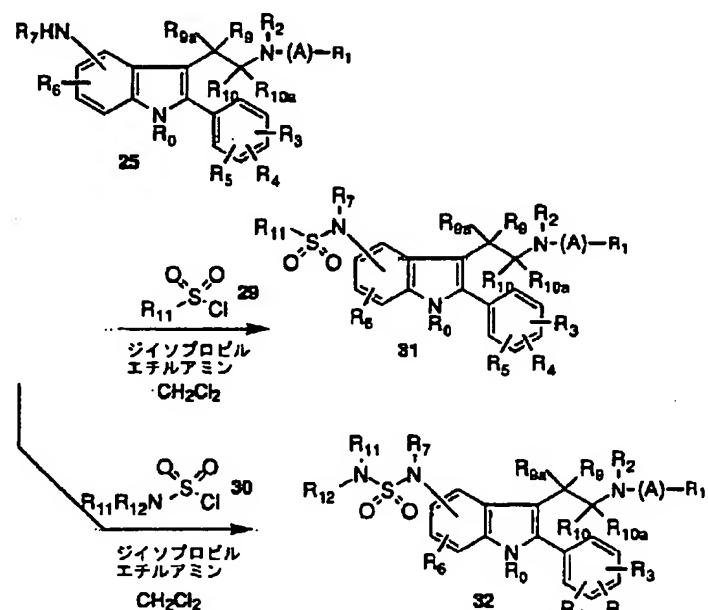
スゲン、トリホスゲン、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-ジスクシンイミジルカーボネートなどのようなビス(求電子)試薬で処理して修飾してもよい。次いで、該反応混合物を、-20~25°Cの温度で

1~5時間、適切なモノ置換又はジ置換アミンで処理して、尿素又はカルバメート類似体(28)を得る。

【0044】

【化22】

Scheme L



反応図式L

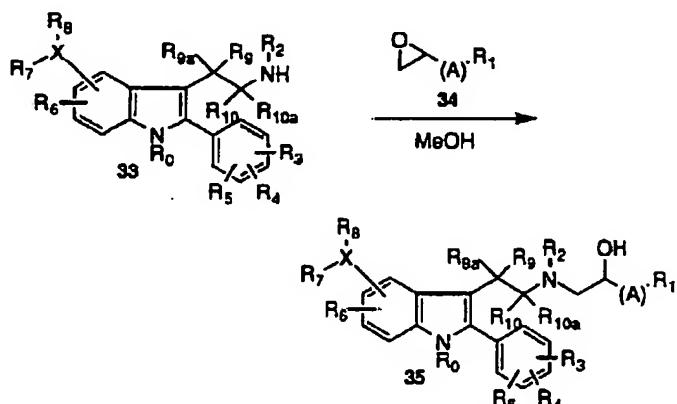
反応図式Lに示されているように、アミン(25)を、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなどのような不活性溶媒中、-20~25°Cの温度で20分~2時間、(29)タイプの適切な塩化スルホニル又は(30)タイプの塩化スルファミル、及びビリジン、トリエ

チルアミン、ジイソプロピルチルアミン、N-メチルモルホリンのようなアミン塩基で処理すると、それぞれ対応するN-スルホンアミド(31)誘導体又はN-スルファミルアミド(32)誘導体が得られる。

【0045】

【化23】

Scheme M



反応図式M

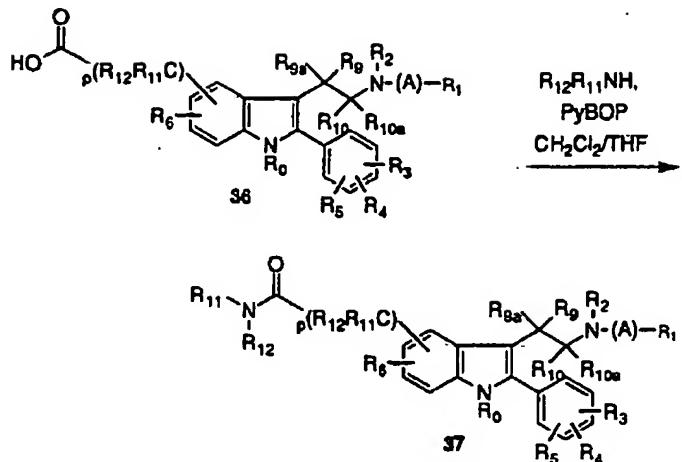
反応図式Mに示されているように、2-アリールトリプタミン(33)を、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、t-ブタノール又はその混合物のような不活性有機溶媒中、65~110°Cの温度で8

~20時間、(34)のようなエポキシドで処理して修飾すると、対応アミノアルコール誘導体(35)が得られる。

【0046】

【化24】

Scheme N



反応図式N

反応図式Nに示されているように、(36)のような酸含有インドール誘導体のアミド誘導体を、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド又はその混合物のような不活性有機溶媒中、室温又は室温に近い温度で3~24時間、適切なアミン($R_1, 2R_1, 1NH$)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、及びN-メチルモルホリン(NMM)、トリエチルアミンなどのような第3級アミンを加えるか又は加えずに、ベンゾトリアゾル-1-イルオキシートリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、ベンゾトリアゾル-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(EDC)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などのような適当なカップリング剤で処理すると、対応アミド誘導体(37)が得られる。

【0047】本発明の化合物は、男性及び女性の種々の性ホルモン関連症状の治療に有用である。該効力は、以下の *in vitro* アッセイにおける活性により示されるような神経ペプチドホルモン GnRH の拮抗剤として作用する該化合物の能力で証明される。

【0048】ラット下垂体GnRHレセプター結合アッセイ：ラットの下垂体組織から用意した粗形質膜を、ウシ血清アルブミン(0.1%)、[I-125]D-t-Bu-Ser⁶-Pro⁹-エチルアミド-GnRH、及び所望濃度のテスト化合物を含むトリス-HCl緩衝液(50mM, pH 7.5)中でインキュベートした。該アッセイ混合物を4°Cで90~120分間インキュベートし、次いで急速渾過し、ガラス纖維フィルターを介して繰り返し洗浄した。ガンマ計数管で、膜と結合したラジオリガンドの放射能を測定した。このデータか

ら、テスト化合物の存在下にGnRHレセプターに結合するラジオリガンドのIC₅₀を評価した。

【0049】LH放出阻害アッセイ

GnRHレセプター結合アッセイからの活性化合物を、
in vitro LH放出アッセイでさらに評価して、
 (GnRHにより誘発されるLHの放出を遮断する) 該
 化合物の拮抗剤活性を確認した。

【0050】1. 試料の調製

アセイすべき化合物をDMSOに溶解、稀釈した。インキュベーション媒体中のDMSOの最終濃度は0.5%であった。

(0051) 2. アッセイ

Charles River Laboratories (Wilmington, MA) から Wistar 雄ラット (150~200g) を得た。ラットを、恒温 (25°C) で 12 時間の照明下と 12 時間の暗間のサイクル下に維持した。ラットの餌及び水は自由に摂取し得るようとした。動物を断頭して殺し、下垂体を無菌除去して、50ml 容のポリプロピレン遠心チューブ中のハンクスの平衡塩類溶液 (HBSS) 中に入れた。回収チューブを 250 × g で 5 分間遠心し、HBSS を吸引除去した。下垂体を使い捨てペトリ皿に移し、小刀で薄切りにした。次いで、薄切りにした組織を、50ml 容の使い捨て遠心チューブに入れ、組織断片を 0.2% コラゲナーゼ及び 0.2% ヒアルロニダーゼを含む HBSS の 3 つの連続する 10ml アリコートに懸濁した。水浴中 37°C で 30 分間軽く攪拌しながら細胞を分散させた。インキュベーション後、細胞をビペットで 20~30 回吸引し、未消化の下垂体断片を 3~5 分間沈降させた。懸濁細胞を吸引除去し、次いで、1,200 × g で 5 分間遠心分離にかけた。次いで、細胞を培養培地に再懸濁した。未消化の下垂体断片をコラゲナーゼ/ヒアルロニダーゼ混合物により合計 3 回消化するために上記のような消化酵素アリコート 30ml で処理した。得られた細

胞懸濁液をプールして、計数し、 3×10^5 細胞/ m^1 の濃度に稀釈し、該懸濁液のうち 1.0 ml を24ウエルトレイ (Costar, Cambridge, MA) の各ウエルに入れた。細胞を、温潤させた $5\% \text{CO}_2 - 95\% \text{空気} \text{CO}_2$ 下に 37°C で3~4日間維持した。培養培地は、0.37% NaHCO_3 、10%ウマ血清、2.5%ウシ胎児血清、1%非必須アミノ酸、1%グルタミン及び0.1%ゲンタマイシンを含むDMEM から構成した。実験当日、実験の1時間半前に3回、さらに実験開始直前に2回、0.37% NaHCO_3 、10%ウマ血清、2.5%ウシ胎児血清、1%非必須アミノ酸 (100 \times)、1%グルタミン (100 \times)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン (1 ml 当たり10,000単位のペニシリンと10,000 μg のストレプトマイシン) 及び25mM HEPES (pH 7.4) を含むDMEMで細胞を洗浄した。二重反復ウエルのそれぞれに、2nM GnRHの存在下にテスト化合物を含む新鮮な培地1 ml を加えてLHの放出を開始した。 37°C で3時間インキュベーションを行った。インキュベーション後、培地を除去し、2,000 $\times g$ で15分間遠心して、細胞物質を全て除去した。上清液を取り出し、A. F. Parlow博士 (Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA) から恵与された材料を用い、二重抗体RIA法に従って、該上清液のLH含有量についてアッセイした。

【0052】式Iの化合物は、GnRHが関与する多くの領域において有用である。該化合物は、性ホルモン関連症状、性ホルモン依存性ガン、良性前立腺過形成又は子宮筋腫において有用である。本発明の化合物を投与することが有利であり得る性ホルモン依存性のガンには、前立腺ガン、子宮癌、乳ガン及び下垂体性腺刺激ホルモン分泌腺腫が含まれる。本発明の化合物の投与が有利であり得る他の性ホルモン依存性ガンには、子宮内膜症、多のう胞性卵巣疾患、子宮平滑筋腫及び思春期早発症が含まれる。該化合物は、エナラブリル又はカプトブリルのようなアンギオテンシン変換酵素阻害剤、ロサルタンのようなアンギオテンシンIIレセプター拮抗剤又はレニン阻害剤と組み合わせて、子宮平滑筋腫の治療に用いきることもできる。

【0053】本発明の化合物は、男性及び女性の避妊薬として妊娠の制御、体外授精、月経前症候群の治療、紅斑性狼瘡の治療、(男性型)多毛症の治療、過敏性腸症候群の治療及び睡眠無呼吸症候群のような睡眠障害の治療にも有用であり得る。

【0054】本発明の化合物はさらに、成長ホルモン欠損児の成長ホルモン療法に対する佐剤として使用し得る。該化合物は、成長ホルモン又は成長ホルモンの内生産生又は放出を増大させる化合物と共に投与し得る。内在性成長ホルモンの放出を刺激する特定の化合物が開発されている。内在性成長ホルモンの放出を刺激すること

が知られているペプチドは、成長ホルモン放出ホルモン、成長ホルモン放出ペプチドGHRP-6及びGHRP-1 (米国特許第4,411,890号、PCT特許出願公開WO89/07110号及びPCT特許出願公開WO89/07111号に記載) 及びGHRP-2 (PCT特許出願公開WO93/04081号に記載) 並びにヘキサレリン (hexarelin) (J. Endocrinol. Invest., 15 (付録4), 45 (1992)) が挙げられる。内在性成長ホルモンの放出を刺激する他の化合物は、例えば以下の文献に開示されている: 米国特許第3,239,345号、同第4,036,979号、同第4,411,890号、同第5,206,235号、同第5,283,241号、同第5,284,841号、同第5,310,737号、同第5,317,017号、同第5,374,721号、同第5,430,144号、同第5,434,261号、同第5,438,136号; EPO特許出願公開第0,144,230号、同第0,513,974号、PCT特許出願公開WO94/07486号、同WO94/08583号、同WO94/11012号、同WO94/13696号、同WO94/19367号、同WO95/03289号、同WO95/03290号、同WO95/09633号、同WO95/11029号、同WO95/12598号、同WO95/13069号、同WO95/14666号、同WO95/16675号、同WO95/16692号、同WO95/17422号、同WO95/17423号、Science, 260, 1640-1643 (1993年6月11日); Ann. Rep. Med. Chem., 28, 177-186 (1993); Bioorg. Med. Chem. Lett., 4 (22), 2709-2714 (1994); 及びProc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 7001-7005 (1995年7月)。

【0055】本発明の組み合わせ体に用いられる代表的な好ましい成長ホルモン分泌促進剤には以下の化合物:

(1) N-[1(R)-[(1,2-ジヒドロ-1-メタンスルホニルスビロ[3H-インドール-3,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-アミノ-2-メチルプロパンアミド;

(2) N-[1(R)-[(1,2-ジヒドロ-1-メタンカルボニルスビロ[3H-インドール-3,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-アミノ-2-メチルプロパンアミド;

(3) N-[1(R)-[(1,2-ジヒドロ-1-ベンゼンスルホニルスビロ[3H-インドール-3,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-アミノ-

2-メチルプロパンアミド；

(4) N-[1(R)-[(3,4-ジヒドロスピロ[2H-1-ベンゾピラン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-アミノ-2-メチルプロパンアミド；

(5) N-[1(R)-[(2-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロスピロ[イソキノリン-4,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-アミノ-2-メチルプロパンアミド；

(6) N-[1(R)-[(1,2-ジヒドロ-1-メタンスルホニルスピロ[3H-インドール-3,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-2-(フェニルメチルオキシ)エチル]-2-アミノ-2-メチルプロパンアミド；

(7) N-[1(R)-[(1,2-ジヒドロ-1-メタンスルホニルスピロ[3H-インドール-3,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-2-(フェニルメチルオキシ)エチル]-2-アミノ-2-メチルプロパンアミドメタンスルホネート；

(8) N-[1(R)-[(1,2-ジヒドロ-1-メタンスルホニルスピロ[3H-インドール-3,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-2-(2',6'-ジフルオロフェニルメチルオキシ)エチル]-2-アミノ-2-メチルプロパンアミド；

(9) N-[1(R)-[(1,2-ジヒドロ-1-メタンスルホニル-5-フルオロスピロ[3H-インドール-3,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-2-(フェニルメチルオキシ)エチル]-2-アミノ-2-メチルプロパンアミド；

(10) N-[1(S)-[(1,2-ジヒドロ-1-メタンスルホニルスピロ[3H-インドール-3,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-2-(フェニルメチルチオ)エチル]-2-アミノ-2-メチルプロパンアミド；

(11) N-[1(R)-[(1,2-ジヒドロ-1-メタンスルホニルスピロ[3H-インドール-3,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-3-フェニルプロビル]-2-アミノ-2-メチルプロパンアミド；

(12) N-[1(R)-[(1,2-ジヒドロ-1-メタンスルホニルスピロ[3H-インドール-3,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-3-シクロヘキシリルプロビル]-2-アミノ-2-メチルプロパンアミド；

(13) N-[1(R)-[(1,2-ジヒドロ-1-メタンスルホニルスピロ[3H-インドール-3,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-4-フェニルブチル]-2-アミノ-2-メチルプロパンア

ミド；

(14) N-[1(R)-[(1,2-ジヒドロ-1-メタンスルホニルスピロ[3H-インドール-3,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル]-2-アミノ-2-メチルプロパンアミド；

(15) N-[1(R)-[(1,2-ジヒドロ-1-メタンスルホニル-5-フルオロスピロ[3H-インドール-3,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)エチル]-2-アミノ-2-メチルプロパンアミド；

(16) N-[1(R)-[(1,2-ジヒドロ-1-(2-エトキシカルボニル)メチルスルホニルスピロ[3H-インドール-3,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-アミノ-2-メチルプロパンアミド；

(17) N-[1(R)-[(1,2-ジヒドロ-1,1-ジオキソスピロ[3H-ベンゾチオフェン-3,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-2-(フェニルメチルオキシ)エチル]-2-アミノ-2-メチルプロパンアミド；及びその医薬上許容し得る塩が含まれる。

【0056】本発明の化合物は、ビスホスホネート(ビスホスホン酸)や、成長ホルモン分泌促進剤(例えば、MK-0677)のような他の薬剤と組み合わせて、カルシウム、リン及び骨代謝障害の治療及び予防、特に、GnRH拮抗剤を用いた療法中の骨欠損の予防に用い得、また、エストロゲン剤、プロゲステロン剤及び/又はアンドロゲン剤と組み合わせて、GnRH拮抗剤を用いた療法中の骨欠損又は体熱感のような性機能低下症状の予防又は治療用にも用い得る。

【0057】ビスホスホネート(ビスホスホン酸)は、骨吸収を阻害することが知られており、Rosiniらの米国特許第4,621,077号に開示されている骨石症の治療に有用である。

【0058】骨吸収を伴う疾患の治療及び予防に有用な種々のビスホスホン酸が諸文献に開示されている。該化合物の代表的な例は以下の文献に見ることができる:米国特許第3,251,907号、同第3,422,137号、同第3,584,125号、同第3,940,436号、同第3,944,599号、同第3,962,432号、同第4,054,598号、同第4,267,108号、同第4,327,039号、同第4,407,761号、同第4,578,376号、同第4,621,077号、同第4,624,947号、同第4,746,654号、同第4,761,406号、同第4,922,007号、同第4,942,157号、同第5,227,506号、同第5,270,365

号、EPO特許出願公開第0, 252, 504号、及び
J. Org. Chem., 36, 3843 (1971).

【0059】ビスホスホン酸及びハロビスホスホン酸の製造法は当業界では周知である。該方法の代表的な例は、カルシウム又はリン代謝障害の治療に有用であるとして、特に、骨吸収阻害剤として該化合物を開示していく上記文献に見ることができる。

【0060】好ましいビスホスホネートは、以下の化合物からなる群から選択される：アレンドロン酸、エチドロン酸、クロドロン酸、バミドロン酸、チルドロン酸、リセドロン酸、6-アミノ-1-ヒドロキシ-ヘキシリデン-ビスホスホン酸及び1-ヒドロキシ-3-(メチルペニチルアミノ)-アロビリデン-ビスホスホン酸、又はそれらの任意の医薬上許容し得る塩。特定の好ましいビスホスホネートは、アレンドロン酸(アレンドロナート)又はその医薬上許容し得る塩である。特に好ましいビスホスホネートは、アレンドロン酸ナトリウム三水和物を含めたアレンドロン酸ナトリウムである。アレンドロン酸ナトリウムは、商標名FOSAMAX(登録商標)の元に米国で販売するための規制認可を得ている。

【0061】さらに、本発明の化合物は、フィナステライド又はエプリステライドのような5 α -レダクターゼ2阻害剤；WO93/23420号及びWO95/11254号に開示されている、4, 7 β -ジメチル-4-アザ-5 α -コレスタン-3-オン、3-オキソ-4-アザ-4, 7 β -ジメチル-16 β -(4-クロロフェノキシ)-5 α -アンドロスタン及び3-オキソ-4-アザ-4, 7 β -ジメチル-16 β -(フェノキシ)-5 α -アンドロスタンのような5 α -レダクターゼ1阻害剤；WO95/07927号に開示されている、3-オキソ-4-アザ-17 β -(2, 5-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル)-5 α -アンドロスタンのような5 α -レダクターゼ1及び5 α -レダクターゼ2の二重阻害剤；フルタミド、カソデックス及び酢酸シプロテロンのような抗アンドロゲン剤並びにプラゾシン、テラゾシン、ドキサゾシン、タムスロシン及びアルフゾシンのような α -1ブロッカーと同時投与し得る。

【0062】さらに、本発明の化合物は、成長ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン又は成長ホルモン分泌促進剤と組み合わせて用いて、成長ホルモン欠損児の思春期を遅らせて、思春期に骨端が融合して成長が停まる前に伸長を伸び続けさせることができる。

【0063】別々の製剤中に存在する2種以上の有効物質を用いた組み合わせ治療の場合、該有効物質は、別個に投与してもよいし、組み合わせて投与してもよい。さらに、1方の成分は、他方の薬剤を投与する前か、該薬剤と一緒に又は該薬剤を投与した後で投与し得る。

【0064】有効成分を含む医薬組成物は、経口投与に適した形態、例えば、錠剤、トローチ剤、薬用ドロップ

剤、水性若しくは油性懸濁剤、分散性散剤若しくは顆粒剤、エマルション、硬質若しくは軟質カプセル剤、又はシロップ剤若しくはエリキシル剤であってよい。経口組成物は、医薬組成物の製造に関して当業界で公知の任意の方法に従って製造し得、そのような組成物は、医薬品として外観が優美で且つ味が美味しい製剤を提供するために、甘味剤、嗜味・嗜臭剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択される1種以上の物質を含み得る。錠剤は、錠剤の製造に適した医薬上許容し得る無毒性の賦形剤と混合した有効成分を含む。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムのような不活性稀釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、コーンスター-チ又はアルギン酸；結合剤、例えば、スター-チ、ゼラチン又はアカシア；及び滑潤剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであってよい。錠剤は、コーティングしなくてもよいし、公知方法に従ってコーティングして、胃腸管での崩壊や吸収を遅らせて、長期にわたり作用を持続させてもよい。例えば、グリセリルモノステアラート又はグリセリルジステアラートのような持効性物質を用い得る。錠剤は、米国特許第4, 256, 108号、同第4, 166, 452号及び同第4, 265, 874号に記載の方法に従ってコーティングし、制御放出用の浸透治療錠剤を形成することもできる。

【0065】経口製剤は、有効成分と不活性固体稀釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンとを混合した硬質ゼラチンカプセル剤として、又は有効成分と水若しくは油性媒体、例えば、落花生油、液状パラフィン若しくはオリーブ油とを混合した軟質ゼラチンカプセル剤として示すことができる。

【0066】水性懸濁剤は、水性懸濁剤の製造に適した賦形剤と混合した有効成分を含む。そのような賦形剤は、懸濁化剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム及びアカシアガムであり；分散剤又は湿潤剤は、天然のホスファチド(例えば、レシチン)か、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物(例えばポリオキシエチレンステアラート)か、エチレンオキシドと長鎖脂肪アルコールとの縮合物(例えばヘアタデカエチレン-オキシセタノール)か、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合物(例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート)か、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとの縮合物(例えばポリエチレンソルビタンモノオレエート)であってよい。水性懸濁剤はさらに、1種以上の保存剤、例えば、エチル、n-ブロピル又はp-ヒドロキシベンゾエート、1種以上の着色剤、1種以上の嗜味・

矯臭剤、及び1種以上の甘味剤、例えば、スクロース、サッカリン又はアスパルテームを含み得る。

【0067】油性懸濁剤は、有効成分を植物油（例えば、落花生油、オリーブ油、胡麻油若しくは椰子油）又は鉛油（例えば液状パラフィン）に懸濁して調剤し得る。油性懸濁剤は、増粘剤、例えば、みつろう、硬質パラフィン又はセチルアルコールを含み得る。上述のような甘味剤及び矯味・矯臭剤を添加すると、美味な経口製剤を得ることができる。これらの組成物は、アスコルビン酸のような酸化防止剤を添加して保存し得る。

【0068】水を加えて水性懸濁剤を調製するのに適した分散性散剤及び顆粒剤は、分散剤若しくは湿潤剤、懸濁化剤及び1種以上の保存剤と混合した有効成分を含む。適当な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤の例は上述のものである。さらに、賦形剤、例えば、甘味剤、矯味・矯臭剤及び着色剤を加えてもよい。

【0069】本発明の医薬組成物は水中油滴型エマルションの形態であってもよい。油性相は、植物油（例えばオリーブ油若しくは落花生油）又は鉛油（例えば液状パラフィン）、あるいはそれらの混合物であってよい。適当な乳化剤は、天然のホスファチド（例えば大豆やレシチン）、脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導されたエステル又は部分エステル（例えば、ソルビタンモノオレエート）、並びに前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）であってよい。エマルションはさらに甘味剤及び矯味・矯臭剤を含み得る。

【0070】シロップ剤及びエリキシル剤には、甘味剤、例えば、グリセロール、アロビレンギリコール、ソルビトール又はスクロースを配合し得る。そのような製剤は、粘滑剤、保存剤、矯味・矯臭剤及び着色剤をさらに含み得る。

【0071】本発明の医薬組成物は、滅菌注射可能な水性又は油性懸濁剤の形態であってよい。該懸濁剤は、上述した適当な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて公知方法に従って調剤し得る。滅菌注射可能な製剤は、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液のよう、医薬上許容し得る無毒性の稀釈剤又は溶媒中の滅菌注射可能な液剤又は懸濁剤であってもよい。使用し得る許容可能なビヒクル及び溶媒は、水、リンガー溶液及び等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、溶媒又は懸濁化媒体として慣用的に滅菌脂肪油が用いられている。このためには、合成モノ又はジグリセリドを含めた任意の無刺激性脂肪油を用い得る。また、オレイン酸のような脂肪酸も注射剤の製造に用いられている。

【0072】式Iの化合物は薬剤を経腸投与するために座薬の形態で投与することもできる。これらの組成物は、薬剤を、常温では固体であるが腸内温度では液体であり従って直腸内で融解して薬剤を放出する適当な無刺激性賦形剤と混合して製造し得る。そのような物質はコ

コアバター及びポリエチレンギリコールである。

【0073】局所投与用には、式Iの化合物を含むクリーム剤、軟膏、ゼリー、液剤又は懸濁剤などが用いられる。（この用途のためには、局所用製剤として口内洗剤及びうがい薬が含まれる。）

本発明の化合物は、適当な経鼻ビヒクルを局所的に用いる経鼻形態で、又は当業者には周知の経皮スキンパッチ形態のものを用いて経皮経路を介して投与し得る。経皮投与形態で投与するためには、投薬量を投薬計画全体を通して間欠的であるよりはむしろ連続的に投与するのは勿論である。本発明の化合物は、ココアバター、グリセロゼラチン、水素化植物油、種々の分子量のポリエチレンギリコールの混合物及びポリエチレンギリコールの脂肪酸エステルのような基剤を用いる座薬として投与することもできる。

【0074】本発明の化合物を用いる投薬計画は、患者の体型、種、年令、体重、性別及び医学的状態；治療すべき症状の重篤度；投与経路；患者の腎肝機能；及び用いられる特定の化合物を含めた種々の要因に応じて選択される。通常の技術を有する医師又は獣医であれば、該症状の進行の予防、拮抗、阻止又は改善に要求される薬剤の有効量を容易に決定・処方することができよう。毒性無しに効力を発揮する範囲内の最適な薬剤濃度を得るには、標的部位に対する薬剤利用率の速度論に基づく計画を必要とする。これには、薬剤の分布、平衡及び排除についての考慮が含まれる。本発明の方法において有用な構造式Iの化合物の投薬量は、大人1人当たり1日につき0.01~1,000mgの範囲が好ましい。1日につき0.1~500mgの範囲の投薬量が最も好ましい。経口投与の場合、該組成物は、0.01~1,000mgの有効成分を含む錠剤、特に、治療すべき患者に対して症状に応じて投薬量を調整するために、0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100及び500mgの有効成分を含む錠剤の形態で投与するのが好ましい。有効量の薬剤は、通常、1日につき体重1kg当たり約0.0002~約50mgの用量レベルで投与される。該範囲が、1日につき体重1kg当たり約0.001~1mgであればなお好ましい。

【0075】本発明の有効物質は、1日分量を1回で、又は2回、3回若しくは4回に分けて投与するのが有利である。

【0076】単位剤形を製造するために担体物質と組み合わせ得る有効成分の量は、治療を受ける患者や特定の投与形態に応じて異なる。

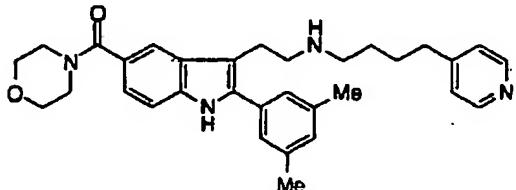
【0077】しかし、特定の患者に対する特定の投薬量レベルは、患者の年令、体重、一般的な健康状態、性別、食餌、投与時間、投与経路、排泄速度、薬剤の組み合わせ及び治療を受けている特定の疾患の重篤度を含めた種々の要因に準じる。

【0078】以下の実施例により、本発明のいくつかの化合物の製造法を説明するが、該実施例は本明細書に開示されている本発明を限定するものではない。

【0079】実施例1

【0080】

【化25】



[2-(3,5-ジメチルフェニル)-3-[2-(4-ピリジン-4-イルブチルアミノ)エチル]-1H-インドール-5-イル]モルホリン-4-イルメタノン
段階1A: 3-(2-アミノエチル)-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-カルボン酸エチルエステル

4-ヒドロジノ安息香酸7.60g (50mmol)、3-クロロプロピル3,5-ジメチルフェニルケトン10.55g (50mmol) および純粋エタノール200mLの混合物を、窒素雰囲気下に攪拌し、加熱還流した。12時間後、混合物を冷却し、済過した。フィルター上の固体を追加のエタノール少量で数回洗浄した。済液を濃硫酸4mLで処理し、窒素下に4日間還流攪拌した。冷却した混合物を氷浴で攪拌しながら、ナトリウムエトキシド溶液(21重量%のエタノール溶液)を滴下して、混合物をpH試験紙で塩基性とした。混合物を済過し、減圧下に30°Cで濃縮した。飽和塩化ナトリウム水溶液を少量加えて分液しやすくしながら、残留物をジエチルエーテルと水の間で分配した。水相を追加のエーテル100mLで洗浄した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで脱水し、済過し、減圧下に濃縮した。残留ガム状物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶離液を97:3:0.3から次に95:5:0.5塩化メチレン:メタノール:水酸化アンモニウムとする溶離)によって精製して、標題化合物を得た(4.8g)。500MHz¹H NMR (CDCl₃)は、指定の構造と一致していた。質量スペクトラム (PB-NH₃/CI) : m/e = 337 (M+H)。

【0081】段階1B: 2-(3,5-ジメチルフェニル)-3-[2-[4-(ピリジン-4-イル)ブチルアミノ]-エチル]-1H-インドール-5-カルボン酸エチルエステル

乾燥フラスコに、3-(2-アミノエチル)-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-カルボン酸エチルエステル5.0g (14.9mmol)、4-(ピリジン-4-イル)ブチルアルデヒド (CDCl₃ 0.5mLで希釈) 1.98g (13.5mmol)、無水硫酸マグネシウム8.12g (67.

7mmol) および磁気攪拌子を入れた。フラスコに窒素を吹き込み、冷却して-10°Cとし、攪拌しながら脱水CDCl₃ 11.5mLを注射器で徐々に加えた。混合物を窒素下に約20分間攪拌した。次に、隔壁(セアタム)を外し、水素化ホウ素ナトリウム670mg (17.6mmol)を一気に加えた。隔壁を直ちに施し、系に再度窒素を吹き込んだ。混合物を窒素下に約-5°Cで攪拌しながら、脱水メタノール10mLを注射器で徐々に加えた。この温度で数分経過させた後、反応物を冷却浴から出し、酢酸エチル80mLと水100mLとの間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、済過し、減圧下に濃縮した。残留物についてシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(4%から9%メタノールの塩化メチレン溶液による勾配溶離と、再度5%から15%メタノールの塩化メチレン溶液を用いる勾配溶離)による精製を行って、標題化合物を得た(3.19g)。500MHz¹H NMR (CDCl₃)は、指定の構造と一致していた。質量スペクトラム (PB-NH₃/CI) : m/e = 470.4 (M+H)。純度の比較的低いもの1.91gも追加で単離された。

【0082】段階1C: 3-[2-[ベンジルオキシカルボニル]-[4-(ピリジン-4-イル)ブチル]アミノ]エチル-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-カルボン酸エチルエステル

2-(3,5-ジメチルフェニル)-3-[2-[4-(ピリジン-4-イル)ブチルアミノ]エチル]-1H-インドール-5-カルボン酸エチルエステル3.19g (6.83mmol) の脱水塩化メチレン(25mL)溶液を窒素下に攪拌し、ドライアイス-アセトン浴で冷却して-78°Cとし、N,N-ジイソプロピルエチルアミン2.38mL (1.76g, 13.7mmol) を加え、次に注射器によってクロロギ酸ベンジル3.4mL (4.06g, 23.7mmol) を少量ずつ徐々に加えた。約2.5時間後、溶液を冷却浴から出し、昇温させて室温とした。次にその溶液を、酢酸エチルと5%重硫酸カリウム水溶液との間で分配した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、済過し、減圧下に濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる残留物の精製(0.5%から10%メタノールの塩化メチレン溶液による勾配溶離)によって、定量的収量の生成物を黄色泡状物として得た。500MHz¹H NMRは回転異性体の存在のために複雑であったが、指定構造と一致していた。質量スペクトラム (PB-NH₃/CI) : m/e = 604.3 (M+H)。

【0083】段階1D: 3-[2-[ベンジルオキシカルボニル]-[4-(ピリジン-4-イル)ブチル]アミノ]エチル-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-カルボン酸塩酸塩

3-[2-[ベンジルオキシカルボニル]-[4-(ピリジン-4-イル)ブチル]アミノ]エチル-2-

(3, 5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-カルボン酸エチルエステル4. 11 g (6. 83 mmol) の0. 50 N KOH/メタノール (161 mL (80. 5 mmol)) 溶液を約60°Cで攪拌しながら、水19 mLを徐々に加えた。還流攪拌を終夜続けた。冷却した混合物を減圧下に濃縮して黄色固体を得て、それを1:1酢酸エチル-ヘキサン混合液250 mLと0. 5 N HCl 250 mLとの間で分配した。有機相を0. 5 N HClで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、沪過し、減圧下に濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで磨碎し、フィルター上で回収して、(乾燥後に) 黄色固体3. 46 gを得た(融点133. 5~137. 5°C)。これはTLC (9. 5: 5: 0. 5CH₂Cl₂-MeOH-AcOH) により均質であった。500 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) は、指定の構造と一致していた。質量スペクトラム (ESI) : m/e = 511. 5 (M+H)。

【0084】段階1E: [2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-3-イル]エチル]-(4-ビリジン-4-イルブチル)カルバミン酸ベンジルエステル3-[2-[ベンジルオキシカルボニル-[4-(ビリジン-4-イル)ブチル]アミノ]エチル]-2-(3, 5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-カルボン酸塩酸塩100 mg、PyBOP試薬1. 7 mg (0. 196 mmol)、モルホリン0. 085 mL (85. 2 mg, 0. 978 mmol) および脱水塩化メチレン1 mLの混合物を、活栓を施したフラスコ中、室温で窒素下に攪拌した。5日後、溶液を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、沪過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (1%から4%MeOH/CH₂Cl₂による勾配溶離) で精製することで、定量的収量の標題化合物を黄色ガム状物として得た。これはTLC (9. 5: 5CH₂Cl₂-MeOH) により均質であった。500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) は、回転異性体の存在のために複雑であったが、指定の構造と一致していた。質量スペクトラム (ESI) : m/e = 645. 6 (M+H)。

【0085】段階1F: [2-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-[2-(4-ビリジン-4-イルブチル)アミノ]エチル]-1H-インドール-5-イル]モルホリン-4-イルメタノン

[2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-3-イル]エチル]-(4-ビリジン-4-イルブチル)カルバミン酸ベンジルエステル113 mg、20%水酸化パラジウム-炭素50 mgおよび2-メトキシエタノール10 mLの混合物を圧力容器中水素とともに(約50

psi) 2. 5時間振盪した。触媒をセライト沪過によって除去し、沪液を減圧下に濃縮した。残留物について、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (9. 9: 1: 0. 1から9. 4: 6: 0. 6CH₂Cl₂-MeOH-濃NH₄OHによる勾配溶離) で精製することで、白色の硬い泡状物53. 2 mg (60%)を得た。これはTLC (9. 5: 5: 0. 5CH₂Cl₂-MeOH-濃NH₄OH) により均質であった。500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) は、指定の構造と一致していた。質量スペクトラム (ESI) : m/e = 511. 5 (M+H)。

【0086】合成中間体の製造

段階A: 4-(4-ビリジル)-3-ベンチン-1-オール

4-ブロモビリジン塩酸塩 (5. 5 g) を、トリエチルアミン (50 mL) および水 (10 mL) からなる溶媒混合物に溶かした。無水塩化リチウム (100 mg)、臭化銅 (I) 粉末 (100 mg) および3-ブチニル-1-オール (2. 17 g) をそのビリジン塩に加え、混合物を攪拌しながら、活性窒素ガス流を約15分間溶液にゆっくり通過させ、その後テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (250 mg) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下に加熱還流し、還流を2. 5時間維持し、その後加熱を停止し、反応物を放冷して室温とした。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を3 M水酸化ナトリウムで処理し、クロロホルムで抽出し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル)によって精製することで、標題化合物を得た (3. 74 g)。

【0087】段階B: 4-(4-ビリジル)-ブタン-1-オール

4-(4-ビリジル)-3-ブチニル-1-オール (3. 5 g) を、パールの水素化瓶中メタノール (100 mL) に溶かし、酸化白金 (IV) (アダムス (Adams') 触媒) (0. 3 g) を加えた。パール瓶をパール水素化装置に設置し、溶液を2. 5時間40 psiで水素化した。その後TLCによって原料は消費されたと判断した。使用済み触媒をセライト層沪過によって除去し、セライト層を追加のメタノールによって注意深く洗浄した。合わせた沪液について減圧下にロータリーエバボレータで溶媒留去し、得られた油状残留物について、溶離液として無希釈酢酸エチルを用いる短いシリカカラムでのカラムクロマトグラフィーを行って、標題化合物を得た (3. 0 g)。

【0088】段階C: 4-(ビリジン-4-イル)ブチアルデヒド

オキサリルクロライド (2 Mの脱水塩化メチレン溶液 1. 45 mL) を、乾燥機で乾燥したフラスコに入れ、ドライアイス-アセトン冷却浴を用いて冷却して-78°Cとし、DMSO (0. 413 mL) の脱水塩化メチレ

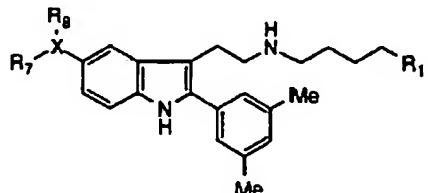
ン (1 mL) 溶液を 3 分間かけてオキサリルクロライドに滴下し、さらに 3 分間攪拌した。4-(4-ビリジル)-ブタン-1-オール (400 mg) の脱水塩化メチレン (5 mL) 溶液を反応フラスコに約 3 分間かけて加え、反応液を 1.5 分間攪拌した。無水トリエチルアミン (2.03 mL) を加え、反応混合物をさらに 2 時間攪拌した。その攪拌中、冷却浴を昇温させて室温とした。飽和ブラインを加えることで反応停止し、塩化メチレンによる分配を行った。水層を廃棄し、塩化メチレン抽出液を無水硫酸ナトリウム粉末で脱水し、沪過し、減圧下に溶媒留去することで、油状残留物が残った。溶離液として酢酸エチルを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって生成物を単離した (301 m

g) .

【0089】実施例1に記載のものと同様の手順に従つて、以下の化合物を製造した。

[0090]

〔化26〕



[0091]

[化27]

Example #	X-R ₇ ,R ₈	R ₁	m/e
1A		4-ピリジル	523 (M + H)
1B		3-ピリジル	523 (M + H)
1C		4-ピリジル	532 (M + H)
1D		4-ピリジル	532 (M + H)
1E		4-ピリジル	552 (M + H)
1F		4-ピリジル	578 (M + H)
1G		3-ピリジル	495 (M + H)
1H		4-ピリジル	495 (M + H)
1I		3-ピリジル	511 (M + H)

[0092]

【化28】

1J		3-ピリジル	611 (M + H)
1K		4-ピリジル	611 (M + H)
1L		3-ピリジル	537 (M + H)
1M		4-ピリジル	539 (M + H)
1N		3-ピリジル	539 (M + H)
1O		4-ピリジル	563 (M + H)
1P		4-ピリジル	543 (M + H)

【0093】

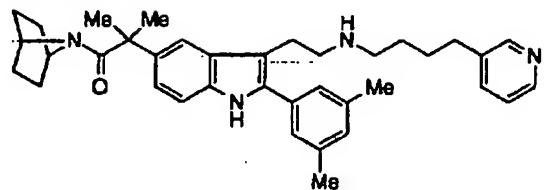
【化29】

1Q		4-ピリジル	537 (M + H)
1R		4-ピリジル	521 (M + H)
1S		4-ピリジル	557 (M + H)

実施例2

【0094】

【化30】



1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イ
ル)-2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-3-
[2-[4-(4-ピリジン-3-イル)ブチルアミ
ノ]エチル]-1H-インドール-5-イル]-2-メ
チルプロパン-1-オン・2塩酸塩
段階2A: 2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-
3-[2-[4-(ピリジン-3-イル)ブチルアミ
ノ]エチル]-1H-インドール-5-イル]-2-メ
チルプロピオン酸エチルエステル

2-[3-(2-アミノエチル)-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-イル]-2-メチルプロピオン酸エチルエステル(2-(4-ヒドロジノフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチルから実施例1に記載の方法にはば従って製造)3.00g(7.93mmol)、無水硫酸マグネシウム4.76g(39.7mmol)および磁気攪拌子を入れた乾燥フラスコに隔壁およびファイアストン(Firestone)弁につながった針アダプタを施した。フラスコについて窒素で十分に空気追い出しを行い、混合物を氷-メタノール浴で冷却して-10~-5°Cとし、高攪拌下に4-(ビリジン-3-イル)ブチルアルデヒド1.32g(8.88mmol)の脱水CDC₁₃(15mL)溶液を10~15分間かけて注射器で徐々に加えた。得られた混合物を窒素下に-10°C~-5°Cで40~45分間攪拌した。次に、隔壁を外して直ちに水素化ホウ素ナトリウム390mg(10.3mmol)を加え、直ちにまた隔壁を施した。混合物を窒素下に-10°C~-5°Cで攪拌し、脱水メタノール10mLを注射器によって数分間かけて滴下した。30分後、混合物を冷却浴から外し、酢酸エチル90mLと水90mLとの間で分配した。有機相をブライン30mLで2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。沪過した溶液を減圧下に濃縮し、残留物についてシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーを行った(0%から10%メタノール/塩化メチレンの勾配溶離)。生成物および少量の未反応原料を含む分画を合わせ、濃縮して、明ベージュ色の硬い泡状物3.00gを得た。これをそれ以上精製および特性決定せずに次の段階に直接用いた。

【0095】段階2B: 2-[3-[2-[ベンジルオキシカルボニル-[4-(ビリジン-3-イル)ブチル]アミノ]エチル]-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-イル]-2-メチルプロピオン酸エチルエステル

粗2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-3-[2-[4-(ビリジン-3-イル)ブチルアミノ]エチル]-1H-インドール-5-イル]-2-メチルプロピオン酸エチルエステル3.00g(最大5.86mmol)の脱水塩化メチレン(30mL)溶液を窒素下にドライアイス-アセトン浴で冷却しながら攪拌した。この溶液に、注射器によってN,N-ジイソプロピルエカルアミン1.106mL(820mg、6.36mmol)を加えた。次に、クロロキ酸ベンジル0.956mL(1.14g、6.36mmol)を注射器によって5~10分間かけて滴下した。20分後、溶液を冷却浴から出し、昇温させて室温とした。2時間後、溶液を塩化メチレン50mLで希釈し、分液漏斗に移し入れ、水80mLとともに振盪した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、沪過し、減圧下に濃縮した。残留ガム状物についてのフラッシュクロマトグラフィー(0.2%から

2%メタノール/塩化メチレンによる勾配溶離)によつて、淡黄橙色ガム状物2.81g(段階1および2全体で55%)が得られた。TLC(95:5CH₂Cl₂-MeOH)によりこれが実質的に均質であることがわかった。500MHz¹H NMR(CDC₁₃)は、回転異性体の存在のために複雑であったが、指定の構造と一致していた。質量スペクトラム(ESI): m/e = 646(M+H)。

【0096】段階2C: 2-[3-[2-[ベンジルオキシカルボニル-[4-(ビリジン-3-イル)ブチル]アミノ]エチル]-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-イル]-2-メチルプロピオン酸

2-[3-[2-[ベンジルオキシカルボニル-[4-(ビリジン-3-イル)ブチル]アミノ]エチル]-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-イル]-2-メチルプロピオン酸エチルエステル2.78g(4.30mmol)と0.5M水酸化カリウムのメタノール溶液(43.0mL、21.5mmol)およびテトラヒドロフラン(25mL)との混合物を窒素下に攪拌し、加熱還流した。得られた溶液に、水18mLを徐々に加え、溶液の還流を39時間維持した。次にそれを冷却し、濃縮して少量としたところ沈殿を生じた。混合物を2N塩酸10.75mL(21.5mmol)で処理し、数分間攪拌した。固体をフィルターで回収し、水で十分に洗浄した。窒素下に吸引乾燥した後、固体をジエチルエーテルで磨碎および洗浄し、真空乾燥して、クリーム色粉末2.43g(92%)を得た(融点152~154°C(一部分解))。これはTLC(90:10CH₂Cl₂-MeOH)によって均質であった。500MHz¹H NMR(DMSO-d₆)は、指定の構造と一致していた。質量スペクトラム(ESI): m/e = 618(M+H)。

【0097】段階2D: [2-[5-[2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イル)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-イル]エチル]-[4-(ビリジン-3-イル)ブチル]カルバミン酸ベンジルエステル

2-[3-[2-[ベンジルオキシカルボニル-[4-(ビリジン-3-イル)ブチル]アミノ]エチル]-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-イル]-2-メチルプロピオン酸92.7mg(0.15mmol)、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩80.2mg(0.6mmol)、PyBOP試薬83.2mg(0.16mmol)、トリエチルアミン0.107mL(77.8mg、0.77mmol)および脱水塩化メチレン0.75mLの混合物を、活栓を施したフラスコ中、室温で48時間攪拌した。次に溶液を酢酸エチル10mLと0.5N塩酸1

0 mLとの間で分配した。有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液10 mLと次に飽和塩化ナトリウム水溶液5 mLで洗浄した。次に酢酸エチル相を脱水し(硫酸マグネシウム)、沪過し、室温で減圧下に濃縮した。残留物について、展開液を95:5 CH₂Cl₂-MeOHとする6枚のアナルテク(Analtech)テーパ型シリカゲルプレート(20×20 cm)での分取TLCによって精製した。各プレートから生成物帯部を搔き取り、合わせ、95:5 CH₂Cl₂-MeOHで抽出した。抽出液を減圧下に濃縮して、非常に淡い黄色ガラス状物85.9 mg(82%)を得た。これはTLC(95:5 CH₂Cl₂-MeOH)によって実質的に均質であった。500 MHz ¹H NMR(CDCl₃)は、回転異性体の存在のために複雑であったが、指定の構造と一致していた。質量スペクトラム(ESI): m/e = 697.6 (M+H)。

【0098】段階2E: 1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イル)-2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-3-[2-[4-(ピリジン-3-イル)ブチラミノ]エチル]-1H-インドール-5-イル]-2-メチルプロパン-1-オン-2-[5-[2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-イル]エチル]-[4-(ピリジン-3-イル)ブチル]カルバミン酸ベンジルエステル80.2 mg(0.115 mmol)、10%パラジウム-炭素40 mg、純粋エタノール4 mLおよび酢酸エチル4 mLの混合物を圧力容器中水素とともに(46 psi)6時間振盪した。触媒を窒素下のセライト沪過によって除去し、沪液を減圧下に室温で濃縮した。残留物について、展開液を92.5:7.5:0.75 CH₂Cl₂-MeOH-濃NH₄OHとする4枚のアナルテクテープ型シリカゲルプレート(20×20 cm)での分取TLCによって精製した。各プレートから生成物帯部を搔き取り、合わせ、92.5:7.5:0.75 CH₂Cl₂-MeOH-濃NH₄OHで抽出した。抽出液を減圧下に濃縮して、淡黄色の硬いガム状物すなわちガラス状物53.8 mg(81%)を得た。これはTLC(92.5:7.5:0.75 CH₂Cl₂-MeOH-濃NH₄OH)により実質的に均質であった。500 MHz ¹H NMR(CDCl₃)は、指定の構造と一致していた。質量スペクトラム(ESI): m/e = 563.5 (M+H)。

【0099】段階2F: 1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イル)-2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-3-[2-[4-(ピリジン-3-イル)ブチラミノ]エチル]-1H-インドール-5-イル]-2-メチルプロパン-1-オン-2塩酸塩-1-(7-アザビシクロ[2.2.1]-7-ヘプチ

ル)-2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-3-[2-[4-(ピリジン-3-イル)ブチラミノ]エチル]-1H-インドール-5-イル]-2-メチルプロパン-1-オン42.8 mg(0.076 mmol)のメタノール(1.5 mL)溶液を、2N塩酸0.152 mL(0.304 mmol)で処理した。溶液を搅拌し、短時間静置してから沪過した。沪液を窒素下に溶媒留去することで乾固させ、残留物をジエチルエーテルで磨碎した。得られた固体をフィルターに回収し、追加のエーテルで洗净し、乾燥して、明るい鮮やかな黄褐色粉末(融点>160°C; 徐々に融解、融解前の軟化)46.5 mg(96%)を得た。500 MHz ¹H NMR(DMSO-d₆)は、指定の構造と一致していた。

【0100】合成中間体の製造

段階A: (±)-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸エチル

(±)-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸9.76 g(50 mmol)の純粋エタノール(150 mL)溶液に、濃硫酸3.0 mLを加えた。得られた溶液を窒素下に搅拌還流した。6時間後、溶液を冷却し、高搅拌しながら、飽和重炭酸ナトリウム水溶液250 mLを徐々に加えた(注意: 発泡)。この混合物を酢酸エチル750 mLと水500 mLとの間で分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液100 mLと次に飽和塩化ナトリウム水溶液100 mLで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、沪過し、減圧下に濃縮して、油状物10.86 g(97%)を得た。これはTLC(9:1ヘキサン-酢酸エチル)によって均質であった。400 MHz ¹H NMR(CDCl₃)は指定の構造と一致していた。

【0101】段階B: 2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸エチル

水素化ナトリウム(60%オイル分散品)924(23 mmol)の脱水N, N-ジメチルホルムアミド(21 mL)懸濁液を氷浴で窒素下に搅拌しながら、(±)-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸エチル4.68 g(21 mmol)の脱水N, N-ジメチルホルムアミド(20.5 mL)溶液を約10分間かけて徐々に加えた。添加中、強い青紫色が発色した。次に混合物を昇温させて室温とした。約1時間後、混合物を再度氷浴で冷却し、内部温度を10~15°Cに維持しながら、ヨウ化メチル1.44 mL(3.28 g; 23 mmol)の脱水N, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液を注射器によって10分間かけて徐々に滴下した。混合物を昇温させて室温としたところ、色は褐色に変化した。1時間後、追加のヨウ化メチル187 mL(426 mg, 3 mmol)を加えた。翌日までに混合物は、金色液体中に少量の灰色様固体が入った懸濁液となっていた。それを高搅拌し、5%重硫酸カリウム水溶液10 mLを徐々に加えた。得られた混合物を水洗して、有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、沪過し、減圧下に濃縮して、油状物10.86 g(97%)を得た。これはTLC(9:1ヘキサン-酢酸エチル)によって均質であった。400 MHz ¹H NMR(CDCl₃)は指定の構造と一致していた。

々に加えることで反応停止した。混合物をジエチルエーテル400mLと水400mLとの間で分配した。有機層を追加の水400mLで3回、次に飽和塩化ナトリウム水溶液50mLで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、沪過し、減圧下に濃縮した。残留物についてシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(1:9:1ヘキサン-酢酸エチルによる溶離)によって、油状物4.31g(87%)が得られた。これは、TLC(9:1ヘキサン-酢酸エチル)によって均質であった。400MHz ¹H NMR(CDCI₃)は、指定の構造と一致していた。

【0102】段階C: 2-(4-アミノフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチル

2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸エチル4.27g(18mmol)、10%パラジウム-炭素200mgおよび純粋エタノール120mLの混合物を圧力容器中水素とともに(内部水素圧47ps)2時間振盪した。触媒を窒素下のセライト沪過によって除去し、沪過ケーキを追加のエタノールで洗浄した。沪液を減圧下に50°C以下で濃縮して、油状物3.74g(100%)を得た。これはTLC(4:1ヘキサン-EtOAc)により均質であった。400MHz ¹H NMR(CDCI₃)は、指定の構造と一致していた。質量スペクトラム(ESI): m/e = 208(M+H)。

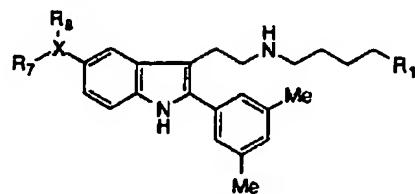
【0103】段階D: 2-(4-ヒドラジノフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチル

2-(4-アミノフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチル3.725g(18mmol)の濃塩酸(18mL)溶液を氷-アセトン浴で-10~-5°Cにて攪拌しながら、亜硝酸ナトリウム1.29g(18.7mmol)の水溶液(水7.5mL)を約15分間かけて滴下した。この温度で攪拌をさらに30分間継続した。次に、冷フラスコに受けて沪過することで、少量の不溶固体を除去した。次に、沪液を10~15分間かけて、氷-アセトン浴で窒素下に攪拌した塩化第一スズ・2水和物20.3g(90mmol)の濃塩酸(14.5mL)溶液に滴下した。滴下は、内部温度が約-5°Cに維持されるような速度で行った。滴下中にガム状物が分離した。滴下終了後、-10~-5°Cで攪拌を1時間続けた。水相を傾斜法によって除去し、残留ガム状物を酢酸エチル250mLに溶かした。酢酸エチル溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液250mLで注意深く処理し、分液漏斗中で振盪した。酢酸エチル層を飽和塩化ナトリウム水溶液50mLで洗浄した。混合物全体を沪過してから分液を行った。酢酸エチル相を硫酸マグネシウムで脱水し、沪過し、室温で減圧下に濃縮して、油状物2.59g(65%)を得た。500MHz ¹H NMR(CDCI₃)は、指定の構造と一致しており、ごく少量の不純物が存在することを示していた。

【0104】実施例2に記載の手順と同様の手順に従って、以下の化合物を製造した。

【0105】

【化31】



Example #	X-R ₇ ,R ₈	R ₁	m/e
2A		4-ピリジル	574 (M+H)
2B		4-ピリジル	574 (M+H)
2C		4-ピリジル	574 (M+H)
2D		4-ピリジル	594 (M+H)

[0106]

【化32】

2E		4-ピリジル	537 (M + H)
2F		3-ピリジル	537 (M + H)
2G		4-ピリジル	620 (M + H)
2H		4-ピリジル	609 (M + H)
2I		3-ピリジル	553 (M + H)
2J		4-ピリジル	553 (M + H)
2K		3-ピリジル	581 (M + H)
2M		3-ピリジル	565 (M + H)

[0107]

【化33】

2N		4-ピリジル	565 (M + H)
2O		4-ピリジル	591 (M + H)
2P		4-ピリジル	588 (M + H)
2Q		3-ピリジル	551 (M + H)
2Q		4-ピリジル	551 (M + H)
2S		3-ピリジル	653 (M + H)
2T		3-ピリジル	579 (M + H)
2U		4-ピリジル	579 (M + H)

【0108】

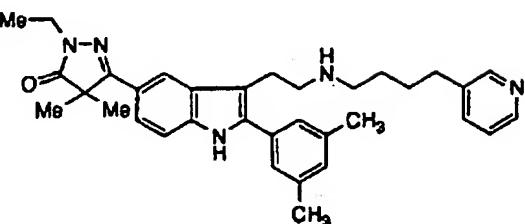
【化34】

2V		3-ピリジル	605 (M + H)
2V		4-ピリジル	605 (M + H)
2W		4-ピリジル	563 (M + H)

実施例3.1

【0109】

【化35】



5-[2-[(3,5-dimethylphenyl)-3-(2-methylbutan-2-one)-2-methylpropyl]amino]-3-[(4-(2-methylbutan-2-one)-2-methylpropyl)amino]-2-methylbutan-2-one

1 H-インドール-5-イル] -2-エチル-4, 4-ジメチル-2, 4-ジヒドロピラゾール-3-オン
段階3. 1A: 2-エチル-4, 4-ジメチル-5-(4-ニトロフェニル)-2, 4-ジヒドロピラゾール-3-オン

2, 2-ジメチル-3-(4-ニトロフェニル)-3-オキソプロピオン酸メチルエステル (Yang, C.Y.; Wnek, G.E., *Polymer*, 1992, 33, 4191-4196) 1. 00 g (4 mmol)、シュウ酸エチルヒドラジン 3. 00 g (20 mmol)、2-メトキシエタノール 8 mL および冰酢酸 4 mL の混合物を、緩やかな還流で窒素下に 24 時間攪拌した。冷却した溶液を減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分配した。酢酸エチル相を追加の水と次に飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機溶液を硫酸マグネシウムで脱水し、汎過し、減圧下に濃縮して、明黄色結晶 (融点 121~122°C) 703 mg (67%) を得た。これは TLC (2:1 ヘキサン-EtOAc) によって均質であった。500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) は、指定の構造と一致していた。質量スペクトラム (PB-NH₃/CI) : m/e = 232. 1 (M+H)。

【0110】段階3. 1B: 5-(4-アミノフェニル)-2-エチル-4, 4-ジメチル-2, 4-ジヒドロピラゾール-3-オン

実施例3. 2段階Eの手順に従って 2-エチル-4, 4-ジメチル-5-(4-ニトロフェニル)-2, 4-ジヒドロピラゾール-3-オンの水素化を行って、定量的収量で明黄褐色固体 (融点 118~120. 5°C) を得た。これは TLC (1:1 ヘキサン-EtOAc および 98:2 CH₂Cl₂-MeOH) によって均質であった。500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) は、指定の構造と一致していた。質量スペクトラム (ESI) : m/e = 232. 1 (M+H)。

【0111】段階3. 1C: 2-エチル-5-(4-ヒドラジノフェニル)-4, 4-ジメチル-2, 4-ジヒドロピラゾール-3-オン

塩化第一スズ還元からの反応混合物全体を氷浴で攪拌し、過剰の飽和炭酸ナトリウム溶液で注意深く処理して (注意: 発泡) 沈殿させる以外は、実施例2の反応中間体段階Dに記載の手順に従って、5-(4-アミノフェニル)-2-エチル-4, 4-ジメチル-2, 4-ジヒドロピラゾール-3-オンから標題物質を製造した。この物質を分液漏斗に移し、2:1 Et₂O-CH₂Cl₂ で振盪した。混合物を汎過してから、分液を行った。水相をさらに酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機溶液を減圧下に濃縮して、非晶質明黄橙色固体 (融点 131. 5~135°C; 分解) を収率 80% で得た。TLC (95:5 CH₂Cl₂-MeOH) によっては不明確であった。500 MHz ¹H NMR (CDCl₃)

は、指定の構造と一致していた。

【0112】段階3. 1D: 5-[3-(2-アミノエチル)-2-(3, 5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-イル]-2-エチル-4, 4-ジメチル-2, 4-ジヒドロピラゾール-3-オン

反応時間を 1.5 時間とした以外、実施例3. 2段階Aの手順に従って、2-エチル-5-(4-ヒドラジノフェニル)-4, 4-ジメチル-2, 4-ジヒドロピラゾール-3-オンと 3-クロロプロピル 3, 5-ジメチルフェニルケトンから標題化合物を製造した。粗生成物についてシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (97:3 および 95:5 CH₂Cl₂-MeOH と次に 95:5:0, 5 および 92. 5:7. 5:0, 75 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) を行って、明黄褐色の硬い泡状物を収率 27% で得た。500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) は、指定の構造と一致していた。質量スペクトラム (PB-NH₃/CI) : m/e = 403. 2 (M+H)。

【0113】段階3. 1E: 5-[2-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-[2-[4-(ビリジン-3-イル)ブチルアミノ]エチル-1H-インドール-5-イル]-2-エチル-4, 4-ジメチル-2, 4-ジヒドロピラゾール-3-オン

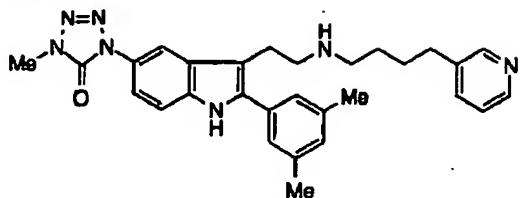
5-[3-(2-アミノエチル)-2-(3, 5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-イル]-2-エチル-4, 4-ジメチル-2, 4-ジヒドロピラゾール-3-オン 82. 5 mg (0. 205 mmol) および硫酸マグネシウム 124 mg (0. 475 mmol) の混合物について窒素で空気を追い出し、氷-メタノール浴で約 -10°C~-5°C にて攪拌しながら、4-(ビリジン-4-イル)ブチルアルデヒド 34. 3 mg (0. 23 mmol) の脱水 CDCl₃ (0. 500 mL) 溶液を注射器によって徐々に加えた。混合物をこの温度で窒素下に 30 分間攪拌した。隔壁を外し、直ちに水素化ホウ素ナトリウム 10. 0 mg (0. 265 mmol) を加え、直ちに隔壁を再度施し、溶液について窒素で再度空気を追い出した。混合物を -10~-5°C で攪拌しながら、脱水メタノール 350 mL を徐々に加え、この温度で攪拌を続けた。45 分後、混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。酢酸エチル層をブラインドで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、汎過し、減圧下に濃縮した。残留物について、1000 μm のシリカゲル GF プレート 6 枚での分取 TLC (87. 5:12. 5 CH₂Cl₂-MeOH で展開) による精製を行った。生成物の帯部について単離を行って (90:10:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH での抽出によって)、明ベージュ色の硬い泡状物 49. 8 mg (45%) を得た。これは TLC (90:10 CH₂Cl₂-MeOH) によってほぼ均質であった。500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) は、指定の構造と一致してい

た。質量スペクトラム (ESI) : $m/e = 536.4$ ($M+H$)。

【0114】実施例3.2

【0115】

【化36】



1-[(2-[(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]ethyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]ethylamine

段階3.2A: 2-[(2-[(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]ethyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]ethylamine

3-クロロプロピル3,5ジメチルフェニルケトン (2.5 g) の溶液 (*tert*-ブタノール 13.5 mL) に、4-ニトロフェニルヒドラジン 1.65 g を加え、室温で20分間攪拌した。そこで90%含水メタノール 108 mL を加え、混合物を油浴で加熱還流した。16時間後、混合物を冷却して室温とし、揮発分を減圧下に除去した。残留物について酢酸エチルでの磨碎を行い、0°Cで8時間静置した。得られた懸濁液を沪過することで、粗標題化合物を塩酸塩として得た (1.4 g)。

【0116】段階3.2B: N-[(2-[(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]ethyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]benzamide

2-[(2-[(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]ethyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]エチルアミン (3.0 g) の溶液 (脱水塩化メチレン 80 mL) に0°Cで、トリエチルアミン 4.0 mL と次に塩化ベンゾイル 1.4 mL を加え、混合物を低温で攪拌した。20分後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、減圧下に濃縮して、粗標題化合物を得た (1.43 g)。

【0117】段階3.2C: ベンジル-[(2-[(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]ethyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]エチルアミン

N-[(2-[(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]ethyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]benzamide (1.7 g) の溶液 (脱水テトラヒドロフラン 130 mL) を攪拌しながら、それにボランの1Mテトラヒドロフラン溶液 35 mL を加え、混合物を油浴でゆっくり加熱して還流させた。2時間後、混合物を冷却して室温とし、メタノールを注意深く加えることで、過剰のボランを処理した。混合物を濃縮して半量とし、N,N

ジメチルエタノールアミン (13 mL) で処理し、油浴で加熱還流した。3時間後、混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール 97:3) による精製で、標題化合物 (1.5 g) を得た。

【0118】段階3.2D: ベンジル-[(2-[(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]ethyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]エチルアミン

ベンジル-[(2-[(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]ethyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]エチルアミン (700 mg) および4-ビリジン-3-イルブチルアルデヒド (314 mg) の混合物を脱水メタノール 30 mL に溶かし、それに粉碎 3 Å モレキュラーシップス約 2 g を加えた。トリフルオロ酢酸を加えることで、この混合物の pH を 5 に調節し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 441 mg を加え、混合物を室温で攪拌した。48時間後、混合物を珪藻土沪過し、減圧下に濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール:水酸化アンモニウム、96:4:0 から 96:4:1) による精製を行って、標題化合物 (676 mg) を得た。

【0119】段階3.2E: 3-[(2-[(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]ethyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]benzylamine

ベンジル-[(2-[(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]ethyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]エチル-[(4-ビリジン-3-イル)エチル]アミン (350 mg) の溶液 (純粋エタノール 30 mL) を攪拌し、それにラネー (登録商標) ニッケル約 30 mg を加えた。反応フラスコに水素風船を取り付け、排気および水素再充填を行い (3 回)、室温で攪拌した。3時間後、反応物に窒素を吹き込み、珪藻土で沪過し、減圧下に濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール:水酸化アンモニウム、96:4:1) による精製を行って、標題化合物 (246 mg) を得た。

【0120】段階3.2F: ベンジル-[(2-[(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]ethyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]benzylamine

3-[(2-[(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]ethyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]benzylamine (120 mg) の溶液 (脱水塩化メチレン 8 mL) に0°Cで、トリホスゲン 26.6 mg と次にビリジン 0.050 mL を加え、混合物を低温で攪拌した。50分後、混合物を減圧下に濃縮して、粗標題化合物を得た (120 mg)。

【0121】段階3.2G: 1-[(3-[(2-[(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]ethyl)-5-nitro-1H-indole-3-yl]benzyl)amino]propan-3-ol

ル- (4-ビリジン-3-イル-ブチル) -アミノ] エチル} -2- [3, 5-ジメチルフェニル] -1 H-インドール-5-イル] -1, 4-ジヒドロテトラゾール-5-オン

調製したばかりのアジ化アルミニウム (0.6 mmol) の溶液 (脱水テトラヒドロフラン 6 mL) に、ベンジル- {2- [2- (3, 5-ジメチルフェニル) -5-イソシアート-1 H-インドール-3-イル] エチル} - (4-ビリジン-3-イル-ブチル) アミン 1.20 mg を加え、混合物を油浴で加熱して還流させた。20 時間後、混合物を冷却して室温とし、濃縮し、1 M 酒石酸ナトリウムカリウムと氷の混合物に投入し、40 分間高搅拌してから、酢酸エチルと水との間で分配した。有機相を 1 M 酒石酸ナトリウムカリウム、水およびブラインの順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濃縮物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール、88:12) で精製して、標題化合物 (5.8 mg) を得た。

【0122】段階3. 2H: 1- [3- {2- [ベンジル- (4-ビリジン-3-イル-ブチル) アミノ] エチル} -2- (3, 5-ジメチルフェニル) -1 H-インドール-5-イル] -4-メチル-1, 4-ジヒドロテトラゾール-5-オン

1- [3- {2- [ベンジル- (4-ビリジン-3-イル-ブチル) アミノ] エチル} -2- (3, 5-ジメチルフェニル) -1 H-インドール-5-イル] -1, 4-ジヒドロテトラゾール-5-オン (25 mg) の溶液 (脱水 N, N-ジメチルホルムアミド 1.5 mL) に 0°C で、炭酸カリウム 1.3 mg と次にヨウ化メチルの 10% 塩化メチレン溶液 0.033 mL を加え、混合物を低温で搅拌した。2 時間後、饱和塩化アンモニウム水溶液を加えることで反応を停止し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水およびブラインの順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。濃縮物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール、95:5) で精製して、標題化合物 (2.0 mg) を得た。

【0123】段階3. 2I: 1- {2- (3, 5-ジメチルフェニル) -3- [2- (4-ビリジン-3-イル-ブチルアミノ) エチル] -1 H-インドール-5-イル} -4-メチル-1, 4-ジヒドロテトラゾール-5-オン

1- [3- {2- [ベンジル- (4-ビリジン-3-イル-ブチル) アミノ] エチル} -2- (3, 5-ジメチルフェニル) -1 H-インドール-5-イル] -4-メチル-1, 4-ジヒドロテトラゾール-5-オン (2.0 mg) の溶液 (メタノール 4 mL) を搅拌しながら、それに 10% 水酸化パラジウム-炭素触媒 1.5 mg と次に酢酸 (30% 水溶液 0.020 mL) を加えた。反応フラスコに水素風船を取り付け、排気および水素再充填を

行い (3 回)、室温で搅拌した。30 分後、反応物に窒素を吹き込み、珪藻土で済過し、減圧下に濃縮した。濃縮物をフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール: 水酸化アンモニウム、95:6.5:1) で精製して、標題化合物 (1.6 mg) を得た。m/e = 496 (M+H)。

【0124】合成中間体の製造

段階A: 4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルブチルアミド

4-クロロブチルクロライド (10.0 g) の溶液 (脱水塩化メチレン 200 mL) に、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 10.4 g を加えた。混合物を窒素下に搅拌し、必要に応じて氷浴で冷却して 25°C 以下に維持しながら、トリエチルアミン (29.1 mL) を約 20 分間かけて滴下し、沈殿が生成した。室温で 1.5 時間後、混合物を減圧下に濃縮した。残留物をジエチルエーテル 100 mL と饱和重炭酸ナトリウム水溶液 100 mL との間で分配した。有機層を追加の饱和重炭酸ナトリウム 100 mL で洗浄し、水相をエーテルで逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、済過し、減圧下に濃縮して、油状物 10.5 g (90%) を得た。これは ¹H NMR (CDCl₃) で十分な純度を有していた。質量スペクトラム (PB-NH₃/CI) : m/e = 166 (M+H)。

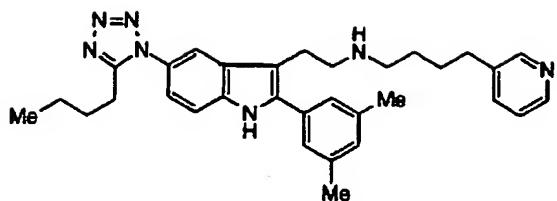
【0125】段階B: 3-クロロプロピル 3, 5-ジメチルフェニルケトン

5-プロモ-m-キシレン 10.2 mL (13.9 g; 72 mmol) の脱水テトラヒドロフラン (200 mL) 溶液を窒素下に -78°C で搅拌しながら、n-ブチルリチウムの 2.5 M テトラヒドロフラン溶液 35.8 mL (84 mmol) を滴下した。-78°C で 15 分後、4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルブチルアミド 10.0 g (60 mmol) の脱水テトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を 25~30 分間かけて滴下した。得られた溶液を -78°C で 45 分間維持し、次に短時間で昇温して室温とした。2 N 塩酸 40 mL を加えて反応を停止し、酢酸エチルと水との間で分配を行った。有機相を饱和重炭酸ナトリウム水溶液と次に饱和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで脱水し、済過し、減圧下に濃縮した。残留物についてフラッシュクロマトグラフィーを行って、油状物 8.91 g (70%) を得た。これは ¹H NMR (CDCl₃) で十分な純度を有していた。

【0126】実施例3. 3

【0127】

【化37】



{2-[5-(2-ブチルペントゾール-1-イル)-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-イル]エチル)-(4-ピリジン-3-イル-ブチル)アミン

段階3.3A: ベンジル-{2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-5-ニトロ-1H-インドール-3-イル]エチル}カルバミン酸tert-ブチルエステル
ベンジル-{2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-5-ニトロ-1H-インドール-3-イル]エチル}アミン(450mg; 実施例3.2段階C)の溶液(テトラヒドロフラン10mLおよび水3mL)に0°Cで、ジ-tert-ブチルジカルボネート491mgと炭酸カリウム236mgを加え、得られた懸濁液を0°Cで高搅拌した。50分後、過剰量の塩化アンモニウム水溶液を加えて反応停止し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル3:1)で精製して、標題化合物(530mg)を得た。

【0128】段階3.3B: {2-[5-アミノ-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-イル]エチル}ベンジルカルバミン酸tert-ブチルエステル

ベンジル-{2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-5-ニトロ-1H-インドール-3-イル]エチル}カルバミン酸tert-ブチルエステル(530mg)を原料として実施例3.2Eに記載の方法にほぼ従って、標題化合物を得た(387mg)。

【0129】段階3.3C: ベンジル-{2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-5-ペンタノイルアミノ-1H-インドール-3-イル]エチル}カルバミン酸tert-ブチルエステル

{2-[5-アミノ-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-イル]エチル}ベンジルカルバミン酸tert-ブチルエステル(200mg)の溶液(脱水塩化メチレン10mL)に0°Cで、トリエチルアミン0.18mLを加え、次にバレリルクロライド0.06mLを滴下し、混合物を低温で搅拌した。17分間後、饱和重炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機相を饱和重炭酸ナトリウム水溶液および饱和塩化アンモニウムの順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。濃縮物についてシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル3:2)精製を行って、標題化合物(230m

g)を得た。

【0130】段階3.3D: ベンジル-{2-[5-(2-ブチルペントゾール-1-イル)-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-イル]エチル}カルバミン酸tert-ブチルエステル

ベンジル-{2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-5-ペンタノイルアミノ-1H-インドール-3-イル]エチル}カルバミン酸tert-ブチルエステル(80mg)の溶液(脱水塩化メチレン3mL)に、トリフェニルホスフィン76.6mg、イミダゾール21mg、アジ化亜鉛(ピリジン錫体)72mgおよびジエチルアゾジカルボキシレート0.048mLをその順序で加え、混合物を室温で搅拌した。15時間後、追加のアジ化亜鉛・2ピリジン(29mg)を加えた。さらに1時間反応させた後、容器を冷却して室温とし、反応混合物を直接シリカゲルカラムに負荷して、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:塩化メチレン:酢酸エチル3:4:1、次に2:0:1)によって精製して、標題化合物(57mg)を得た。

【0131】段階3.3E: ベンジル-{2-[5-(2-ブチルペントゾール-1-イル)-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-イル]エチル}アミン

ベンジル-{2-[5-(2-ブチルペントゾール-1-イル)-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-イル]エチル}カルバミン酸tert-ブチルエステル(57mg)の溶液(塩化メチレン3.5mL)に0°Cで、アニソール0.12mLと次にトリフルオロ酢酸0.80mLを加え、混合物を0°Cで搅拌した。1.5時間後、混合物を減圧下に濃縮し、残留する酸をトルエンとの共沸によって除去して、粗標題化合物を定量的収率で得た。

【0132】段階3.3F: ベンジル-{2-[5-(2-ブチルペントゾール-1-イル)-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-イル]エチル)-(4-ピリジン-3-イル-ブチル)アミン

ベンジル-{2-[5-(2-ブチルペントゾール-1-イル)-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-イル]エチル}アミン(58mg)を原料として、実施例3.2Dに記載の方法にほぼ従って、標題化合物(43mg)を得た。

【0133】段階3.3G: {2-[5-(2-ブチルペントゾール-1-イル)-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-イル]エチル}-(4-ピリジン-3-イル-ブチル)アミン

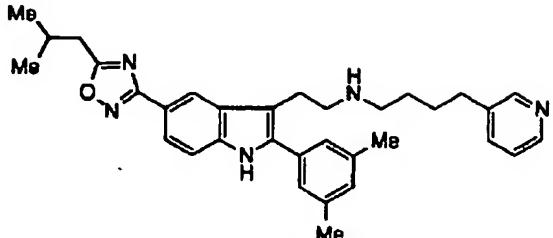
ベンジル-{2-[5-(2-ブチルペントゾール-1-イル)-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-イル]エチル}-(4-ピリジン-3-イル-ブチル)アミン(43mg)を原料として、実施例3.2Iに記載の方法にほぼ従って、標題化合物

(34 mg)を得た。m/e = 522 (M+H)。

【0134】実施例3.4

【0135】

【化38】



{2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(5-イソブチル-1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]エチル)-(4-ピリジン-3-イル-ブチル)アミン

段階3.4A: {2-[5-シアノ-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-イル]エチル}カルバミン酸tert-ブチルエステル
3-(2-アミノエチル)-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-カルボニトリル(実施例3.2段階Aに記載の方法に従って製造)を原料として実施例3.3Aに記載の方法に従って標題化合物(300 mg)を得た。

【0136】段階3.4B: {2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)-1H-インドール-3-イル]エチル}カルバミン酸tert-ブチルエステル

{2-[5-シアノ-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-イル]エチル}カルバミン酸tert-ブチルエステル(300 mg)の溶液(エタノール5 mL)を、炭酸カリウム725 mgおよびヒドロキシルアミン塩酸塩273 mgのエタノール(7 mL)懸濁液に加え、全体を油浴で加熱して還流させた。21時間後、混合物を冷却して室温とし、沪過して固体を除去した。沪液を減圧下に濃縮し、酢酸エチルと水との間で分配した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール92:8)によって濃縮物を精製して、標題化合物を得た(26.5 mg)。m/e = 522 (M+H)。

【0137】段階3.4C: {2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(5-イソブチル-1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]エチル}カルバミン酸tert-ブチルエステル

イソ吉草酸(0.025 mL)の溶液(塩化メチレン4 mL)を攪拌しながら、それに1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(37.8 mg)および1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(43.6 mg)を加え、これら試薬を30分間混和した。そこで、{2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(5-イソブチル-1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]エチル}カルバミン酸tert-ブチルエステルを得た。m/e = 522 (M+H)。

ル)-5-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)-1H-インドール-3-イル]エチル}カルバミン酸tert-ブチルエステル(81 mg)の溶液(塩化メチレン3 mL)を加え、反応液を室温で攪拌した。2時間後、混合物を減圧下に濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール96:4)で精製して、標題化合物(81 mg)を得た。

【0138】段階3.4D: 2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(5-イソブチル-1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-1H-インドール-3-イル]エチルアミン

{2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(5-イソブチル-1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-1H-インドール-3-イル}カルバミン酸tert-ブチルエステル(67 mg)を原料として、実施例3.3Eに記載の方法に従って、標題化合物(48 mg)を得た。

【0139】段階3.4E: {2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(5-イソブチル-1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-1H-インドール-3-イル}エチルアミン

2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(5-イソブチル-1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-1H-インドール-3-イル]エチルアミン(22 mg)の溶液(クロロホルム1.5 mL)に0°Cで、無水硫酸マグネシウム(38 mg)と次に4-(3-ビリジル)-ブタナール(11 mg)を加え、混合物を低温で15分間攪拌した。そこで、水素化ホウ素ナトリウム(3.7 mg)のメタノール(0.50 mL)液を加え、混合物を0°Cで攪拌した。30分後、水を加えて反応を停止し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和炭酸カリウムおよびブラインの順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール92:8)によって濃縮物を精製して、標題化合物を得た(26.5 mg)。m/e = 522 (M+H)。

【0140】実施例3.5

【0141】

【化39】



{2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-5-[1-メチル-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-1H-インドール-3-イル]-1H-インドール-3-イル}エチル)-(4-ピリジン-4-イル-ブチル)アミン

段階3. 5A: 2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-2-(3, 5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-イル]-2-メチルプロピオン酸エチルエステル

2-[3-(2-アミノエチル)-2-(3, 5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-イル]-2-メチルプロピオン酸エチルエステル(実施例2. 1. 1 3g)を原料として実施例3. 3Aに記載の方法に従って標題化合物(1. 28g)を得た。

【0142】段階3. 5B: 2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-2-(3, 5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-イル]-2-メチルプロピオン酸

2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-2-(3, 5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-イル]-2-メチルプロピオン酸エチルエステル(1. 28g)の溶液(エタノール25mL)を攪拌しながら、それに0. 5N水酸化ナトリウム30mLを加え、混合物を油浴で加熱して90°Cとした。30時間後、混合物を減圧下に濃縮し、水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した(3回)。0. 5N塩酸を加えて水層を酸性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、粗標題化合物(1. 23g)を得た。

【0143】段階3. 5C: (2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-[1-(メトキシメチルカルバモイル)-1-メチルエチル]-1H-インドール-3-イル]エチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-2-(3, 5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-イル]-2-メチルプロピオン酸(1. 23g)の懸濁液(N, N-ジメチルホルムアミド15mL)に0°Cで、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)608mg、4-メチルモルホリン0. 48mLおよびN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩352mgを加え、混合物を低温で攪拌した。15分後、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)826mgを加え、混合物を昇温して室温とした。3. 5日後に減圧濃縮によって反応停止し、酢酸エチルに再懸濁し、水、0. 3N重硫酸ナトリウム、水。飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインの順で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮物について、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル3: 1)精製を行って、標題化合物(905mg)を得た。

【0144】段階3. 5D: {2-[5-(1, 1-ジメチル-2-オキソ-エチル)-2-(3, 5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-イル]エチル}

カルバミン酸tert-ブチルエステル

(2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-[1-(メトキシメチルカルバモイル)-1-メチルエチル]-1H-インドール-3-イル]エチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(296mg)の溶液(脱水トライヒドロフラン5mL)に0°Cで、水素化チウムアルミニウムの1Mテトラヒドロフラン溶液1. 8mLを加え、混合物を低温で攪拌した。1時間後、注意深く0. 3M重硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を0. 3M重硫酸ナトリウム水溶液、水およびブラインの順で洗浄した。これを硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル85: 15)によって精製して、標題化合物(253mg)を得た。

【0145】段階3. 5E: (2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-[1-メチル-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-1H-インドール-3-イル]エチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

{2-[5-(1, 1-ジメチル-2-オキソ-エチル)-2-(3, 5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-3-イル]エチル}カルバミン酸tert-ブチルエステル(475mg)の溶液(メタノール15mL)に、40%ビルビンアルデヒド水溶液1mLと次に水酸化アンモニウム2. 2mLを加え、混合物を室温で攪拌した。2日後、追加の40%ビルビンアルデヒド水溶液(0. 50mL)および水酸化アンモニウム(1. 1mL)を加えた。最後に4日後に、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルに再溶解し、水およびブラインの順で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮物についてシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル1: 4)精製を行って、標題化合物(402mg)を得た。

【0146】段階3. 5F: 2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-[1-メチル-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-1H-インドール-3-イル]エチルアミン

(2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-[1-メチル-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-1H-インドール-3-イル]エチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(353mg)を原料として、実施例3. 3Eに記載の方法に従って、標題化合物(198mg)を得た。

【0147】段階3. 5G: (2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-[1-メチル-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-1H-インドール-3-イル]-エチル)-(4-ピリジン-4-イル-ブチル)-アミン

2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-[1-

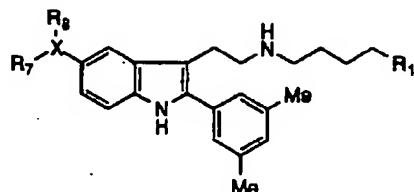
メチル-1-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-1H-インドール-3-イル)エチルアミン(9.7mg)を原料とし、4-ビリジン-4-イアルブチルアルデヒドを用いて、実施例3.2Dに記載の方法にほぼ従って、標題化合物(7.3mg)を得た。m

/e=520 (M+1)。

【0148】実施例3.1~3.5に記載の手順と同様の手順に従って、以下の化合物を製造した。

【0149】

【化40】



Example #	X-R ₇ ,R ₈	R ₁	m/e
3A		4-ビリジル	536 (M + H)
3B		3-ビリジル	510 (M + H)
3C		3-ビリジル	524 (M + H)
3D			528 (M + H)
3E		3-ビリジル	508 (M + H)

【0150】

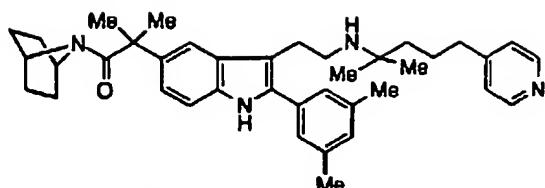
【化41】

3F		4-ビリジル	522 (M + H)
3G		4-ビリジル	464 (M + H)
3H		4-ビリジル	478 (M + H)
3I		4-ビリジル	506 (M + H)
3J		3-ビリジル	520 (M + H)

実施例4

【0151】

【化42】



1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イル)-2-(2-(3,5-ジメチルフェニル)-3-[2-(1,1-ジメチル-4-ピリジン-4-イル-ブチルアミノ)-エチル]-1H-インドール-5-イル)-2-メチル-プロパン-1-オン

段階4A: 気化1-(3-メチルブト-2-エニル)-テトラヒドロチオフェニウム

気化ブレニル(2.9g)の溶液(脱水テトラヒドロフラン10mL)に0°Cで、テトラヒドロチオフェン1.8mLを加え、混合物を昇温して室温とした。22時間後、混合物を減圧下に濃縮し、トルエンとの共沸によって残留原料を除去して、粗標題化合物を白色固体として得た(2.2g)。

【0152】段階4B: 4-[3-(2-メチルプロペニル)オキシラニル]ピリジン

気化1-(3-メチル-2-ブテニル)-テトラヒドロチオフェニウム(381mg)の懸濁液(脱水テトラヒドロフラン5mL)に0°Cで、ピリジン-4-カルボキシアルデヒド0.31mLと次に水素化ナトリウム111mgを加え、混合物を昇温させて室温とした。1.5時間後、追加のピリジン-4-カルボキシアルデヒド0.15mLを加え、30分後に、水を加えて反応を停止した。混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を饱和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル1:2)によって濃縮物を精製して、標題化合物(138mg)を得た。

【0153】段階4C: 1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イル)-2-(2-(3,5-ジメチルフェニル)-3-[2-(4-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-4-ピリジン-4-イル-ブチルアミノ)-エチル]-1H-インドール-5-イル)-2-メチル-プロパン-1-オン

2-[3-(2-アミノエチル)-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-インドール-5-イル]-1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イル)-2-メチル-プロパン-1-オン(実施例2に記載の方法に従って製造、70mg)の溶液(脱水テトラヒド

ロフラン6mL)に、4-[3-(2-メチルプロペニル)オキシラニル]ピリジン(86mg)のテトラヒドロフラン溶液2mLと次にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム24mgを加え、混合物を油浴で加热して65°Cとした。2時間後、混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮した。残留物について、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール92:8と次に88:12)による精製を行って、標題化合物(91mg)を得た。

【0154】段階4D: 1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イル)-2-(2-(3,5-ジメチルフェニル)-3-[2-(1,1-ジメチル-4-ピリジン-4-イル-ブチルアミノ)-エチル]-1H-インドール-5-イル)-2-メチル-プロパン-1-オン

1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イル)-2-(2-(3,5-ジメチルフェニル)-3-[2-(1,1-ジメチル-4-ピリジン-4-イル-ブチルアミノ)-エチル]-1H-インドール-5-イル)-2-メチル-プロパン-1-オン(27mg)の溶液(脱水テトラヒドロフラン2mLおよび酢酸エチル2mLの混合溶媒)に0°Cで、無水トリフルオロ酢酸0.010mLと次にトリエチルアミン0.009mLを加え、混合物を低温で攪拌した。15分後、酢酸0.030mLとさらに水酸化パラジウム-炭素28mgを加えた。反応フラスコに水素風船を取り付け、排気および水素再充填を行い(3回)、室温で攪拌した。8時間後、反応液に窒素を吹き込み、珪藻土で済過し、減圧下に濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール:水酸化アンモニウム94:6:1)精製によって、標題化合物(15mg)を得た。m/e=591(M+H)。

【0155】実施例4および2に記載の手順と同様の手順に従って、以下の化合物を製造した。

【0156】

【化43】



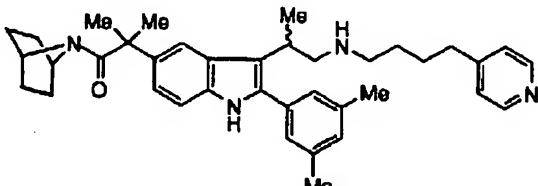
【0157】

【化44】

Example #	X-R ₇ R ₈	-(A)-R ₁	m/e
4A			605 (M + H)
4B			591 (M + H)
4C			535 (M + H)
4D			535 (M + H)
4E			605 (M + H)
4F			549 (M + H)
4G			577 (M + H)
4H			577 (M + H)

実施例5. 1
【0158】

【化45】



1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イ
ル)-2-(3,5-ジメチルフェニル)-3-
[1-メチル-2-(4-ピリジン-4-イル-ブチ
ルアミノ)エチル]-1H-インドール-5-イル)-2
-メチルプロパン-1-オン
段階5. 1A: 2-メチルシクロプロパンカルボン酸N
-メトキシ-N-メチルアミド

2-メチルシクロプロパンカルボン酸(10g)の溶液
(ベンゼン200mLおよびN, N-ジメチルホルムア
ミド2mLの混合溶媒)に0°Cで、オキサリルクロライ
ド10.5mLを加え、混合物を0°Cで30分間攪拌
し、昇温して室温として30分間経過させた。そこで、
N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩14.6g
を加え、次にトリエチルアミン41mLを加えた。混合
物を室温で1時間攪拌してから、飽和重炭酸ナトリウム
を加えて反応を停止した。水相を酢酸エチルで抽出し、
合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで

脱水し、減圧下に濃縮した。生成物を減圧蒸留によつ
て精製して、油状物8.9gを得た。

【0159】段階5. 1B: (3,5-ジメチルフェニ
ル)-(2-メチルシクロプロピル)メタノン

5-プロモ-m-キシレン(5.7mL)の溶液(脱
水テトラヒドロフラン120mL)に-78°Cで、n-ブ
チルリチウムの1.4Mヘキサン溶液30.6mLを加
え、混合物を低温で攪拌した。15分後、2-メチルシ
クロプロパンカルボン酸N-メトキシ-N-メチルアミ
ド(5.0g)の溶液(テトラヒドロフラン50mL)
を5分間かけて滴下し、混合物を徐々に昇温させて室温
とした。1時間後、2N塩酸20mLと水40mLを加
えて反応を停止した。これを酢酸エチルで抽出し、飽
和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、硫酸ナトリ
ウムで脱水して、標題化合物(粗化合物)を6.95g
を得た。

【0160】段階5. 1C: 2-[3-(2-アミノ-

1-メチルエチル) - 2-(3, 5-ジメチルフェニル) - 1H-インドール-5-イル] - 2-メチルプロピオン酸エチルエステル

2-(4-ヒドロジノフェニル) - 2-メチルプロピオン酸エチルエステル (5.7g) の溶液 (n-ブタノール 20mL) に、(3, 5-ジメチルフェニル) - (2-メチルシクロプロビル) メタノン 4g と次に濃塩酸 1.3mL を加え、油浴で混合物を加熱して 110°C とした。16 時間後、混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶かし、0.5N 水酸化ナトリウム、水およびブラインの順で洗浄した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール 95:5) による精製を行って、標題化合物を得た (2.5g)。

【0161】段階5. 1D: 2-(2-(3, 5-ジメチルフェニル) - 3-[1-メチル-2-(4-ピリジン-4-イル-ブチルアミノ)-エチル] - 1H-インドール-5-イル) - 2-メチルプロピオン酸エチルエステル

2-[3-(2-アミノ-1-メチルエチル) - 2-(3, 5-ジメチルフェニル) - 1H-インドール-5-イル] - 2-メチルプロピオン酸エチルエステル (233mg) を原料とし、実施例2段階Aに記載の方法に従って、標題化合物 (258mg) を得た。

【0162】段階5. 1E: 2-[3-(2-[ベンジルオキシカルボニル-(4-ピリジン-4-イル-ブチル)-アミノ] - 1-メチルエチル) - 2-(3, 5-ジメチルフェニル) - 1H-インドール-5-イル] - 2-メチルプロピオン酸エチルエステル

2-(2-(3, 5-ジメチルフェニル) - 3-[1-メチル-2-(4-ピリジン-4-イル-ブチルアミノ)-エチル] - 1H-インドール-5-イル) - 2-メチルプロピオン酸エチルエステル (258mg) を原料とし、実施例2段階Bに記載の方法に従って、標題化合物 (240mg) を得た。

【0163】段階5. 1F: 2-[3-(2-[ベンジルオキシカルボニル-(4-ピリジン-4-イル-ブチル)-アミノ] - 1-メチルエチル) - 2-(3, 5-ジメチルフェニル) - 1H-インドール-5-イル] - 2-メチルプロピオン酸

2-[3-(2-[ベンジルオキシカルボニル-(4-ピリジン-4-イル-ブチル)-アミノ] - 1-メチルエチル) - 2-(3, 5-ジメチルフェニル) - 1H-インドール-5-イル] - 2-メチルプロピオン酸エチルエステル (240mg) を原料とし、実施例2段階Cに記載の方法に従って、標題化合物 (222mg) を得た。

【0164】段階5. 1G: {2-[5-[2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イル) -

1-ジメチル-2-オキソエチル] - 2-(3, 5-ジメチルフェニル) - 1H-インドール-3-イル] プロピル} - (4-ピリジン-4-イル-ブチル) カルバミン酸ベンジルエステル

2-[3-(2-[ベンジルオキシカルボニル-(4-ピリジン-4-イル-ブチル)-アミノ] - 1-メチルエチル) - 2-(3, 5-ジメチルフェニル) - 1H-インドール-5-イル] - 2-メチルプロピオン酸 (91mg) を原料とし、実施例2段階Dに記載の方法に従って、標題化合物 (66mg) を得た。

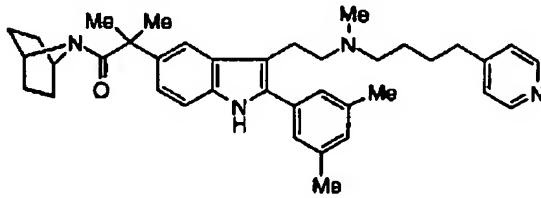
【0165】段階5. 1H: 1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イル) - 2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル) - 3-[1-メチル-2-(4-ピリジン-4-イル-ブチルアミノ)エチル] - 1H-インドール-5-イル] - 2-メチルプロパン-1-オ

{2-[5-[2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イル) - 1, 1-ジメチル-2-オキソエチル] - 2-(3, 5-ジメチルフェニル) - 1H-インドール-3-イル] プロピル} - (4-ピリジン-4-イル-ブチル) カルバミン酸ベンジルエステル (62mg) を原料とし、実施例2段階Eに記載の方法に従って、標題化合物 (27mg) を得た。m/e = 577 (M+H)。

【0166】実施例5. 2

【0167】

【化46】



1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イル) - 2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル) - 3-[2-[メチル-[4-(ピリジン-4-イル)ブチル]アミノ]エチル] - 1H-インドール-5-イル] - 2-メチルプロパン-1-オ

1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イル) - 2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル) - 3-[2-[4-(ピリジン-4-イル)ブチルアミノ]エチル] - 1H-インドール-5-イル] - 2-メチルプロパン-1-オ (実施例2に記載の方法に従って製造) 120mg (0.21mmol)、バラホルムアルデヒド 63.0mg (2.1mmol) および粉碎 3A モレキュラーシーブス 200mg の入った乾燥フラスコに隔壁を取り付け、窒素で十分に空気を追い出した。次に、メタノール 5mL および冰酢酸 0.121mL (126.1mg, 2.1mmol) を加え、混合物を室温で 15 分間攪拌した。次に、シアノ水素化ホウ素ナ

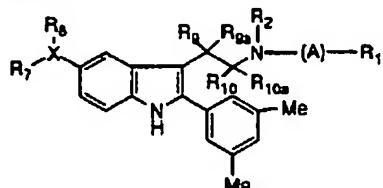
トリウム 52.8 mg (0.84 mmol) を加え、さらに 25 分後に 脱水テトラヒドロフラン 2.5 mL を加えた。1 日後、混合物を 沔過し、濾液を 塩化メチレンで十分に洗浄した。濾液を水とともに 分液漏斗で振盪した。水相を 塩化メチレンでさらに 3 回抽出した。合わせて有機相を 硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物についてシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (99:1:0.1 から 95:5:0.5 CH₂Cl₂ - MeOH - 濃 NH₄OH による勾配溶離) を行って、黄色の硬い泡状物 95.4 mg

(79%) を得た。これは、TLC (95:5:0.5 CH₂Cl₂ - MeOH - 濃 NH₄OH) により均質であった。500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) は指定の構造と一致していた。質量スペクトラム (ESI) : m/e = 577.5 (M + H)。

【0168】 実施例 5.1 および 5.2 に記載の手順と同様の手順に従って、以下の化合物を製造した。

【0169】

【化47】



Example #	X-R7,R8		
5A			577 (M + H)
5B			578 (M + H)

実施例 6

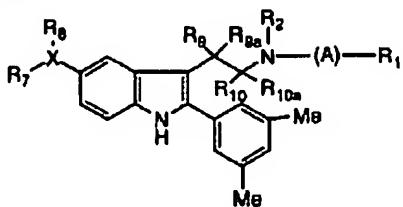
実施例 1～5 に記載の手順と同様の手順に従って、以下の化合物が製造される。

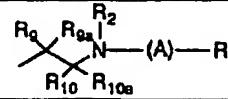
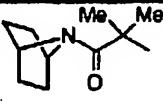
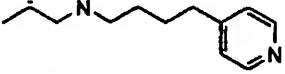
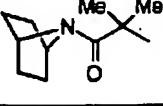
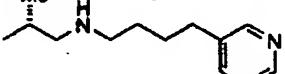
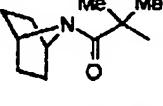
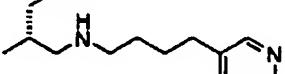
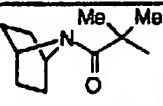
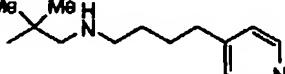
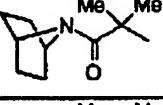
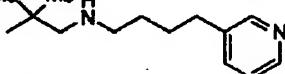
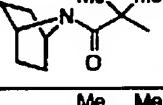
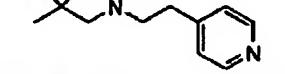
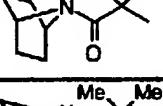
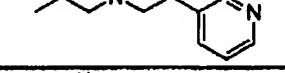
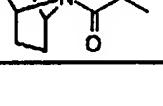
【0171】

【化49】

【0170】

【化48】



Example #	X-R ₇ ,R ₈	
6A		
6B		
6C		
6D		
6E		
6F		
6G		
6H		

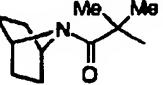
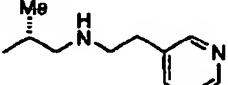
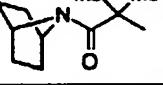
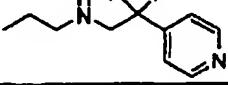
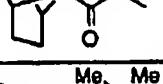
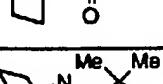
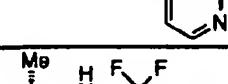
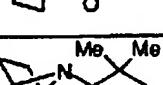
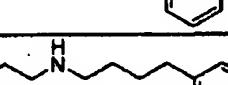
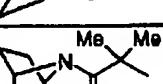
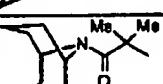
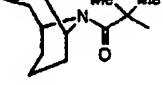
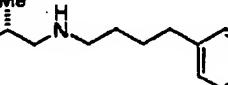
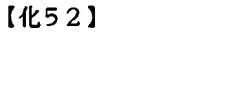
【0172】

【化50】

6I		
6J		
6K		
6L		
6M		
6N		
6O		
6P		
6Q		
6R		

【0173】

【化51】

6S		
6T		
6U		
6V		
6W		
6X		
6Y		
6Z		
6AA		

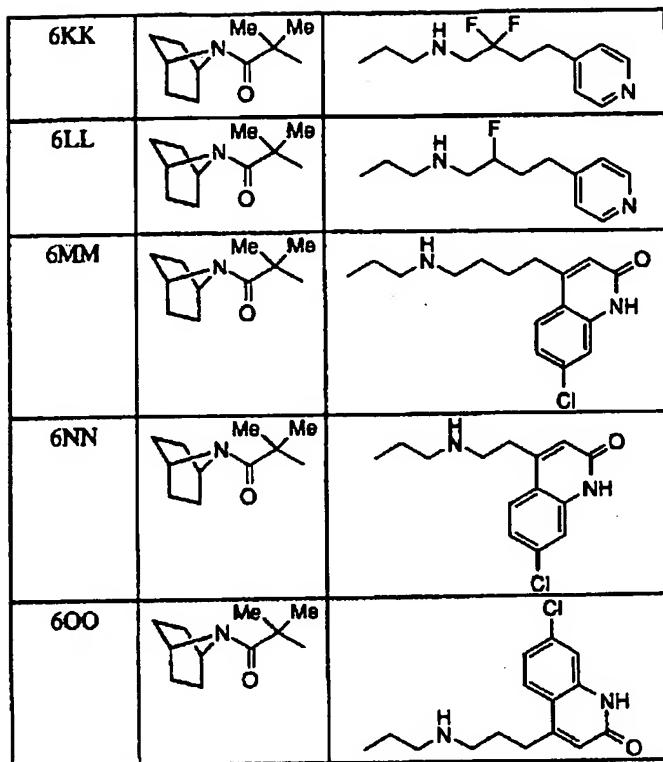
【0174】

【化52】

6BB		
6BB		
6CC		
6DD		
6EE		
6FF		
6GG		
6HH		
6II		
6JJ		

【0175】

【化53】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

A 61 P 1/00

5/02

5/24

11/00

15/00

15/18

17/00

25/22

35/00

37/00

C 07 D 401/14

413/14

471/08

487/08

識別記号

F I

A 61 P 1/00

5/02

5/24

11/00

15/00

15/18

17/00

25/22

35/00

37/00

C 07 D 401/14

413/14

471/08

487/08

マーク (参考)

(72) 発明者 マーク・グーレット

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

(72) 発明者 ウオレス・テイー・アシュトン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

(72) 発明者 リン・チュー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー
07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
(72) 発明者 マイケル・エイチ・フィツシヤー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー
07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72) 発明者 ナリングダ・エヌ・ジロトラ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー
07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
(72) 発明者 ピーター・リン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー
07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
(72) 発明者 マシュー・ジエイ・ワイブラット
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー
07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

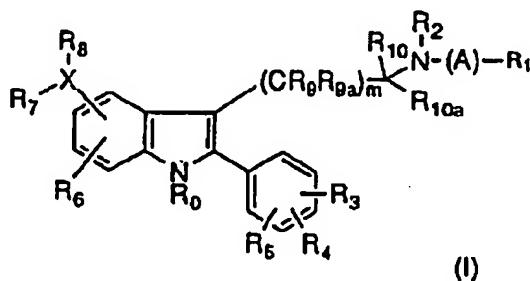
【外國語明細書】

1. Title of Invention

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING ANTAGONISTS OF
GONADOTROPIN RELEASING HORMONE

2. Claims

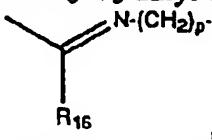
1. A pharmaceutical composition which comprises an effective amount of a compound of the formula



wherein

A is

C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, substituted C_3 - C_7 cycloalkyl, C_3 - C_6 alkenyl, substituted C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, substituted C_3 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 alkoxy, or C_0 - C_5 alkyl- $S(O)_n$ - C_0 - C_5 alkyl, C_0 - C_5 alkyl- O - C_0 - C_5 alkyl, C_0 - C_5 alkyl- NR_{18} - C_0 - C_5 alkyl where R_{18} and the C_0 - C_5 alkyl can be joined to form a ring,

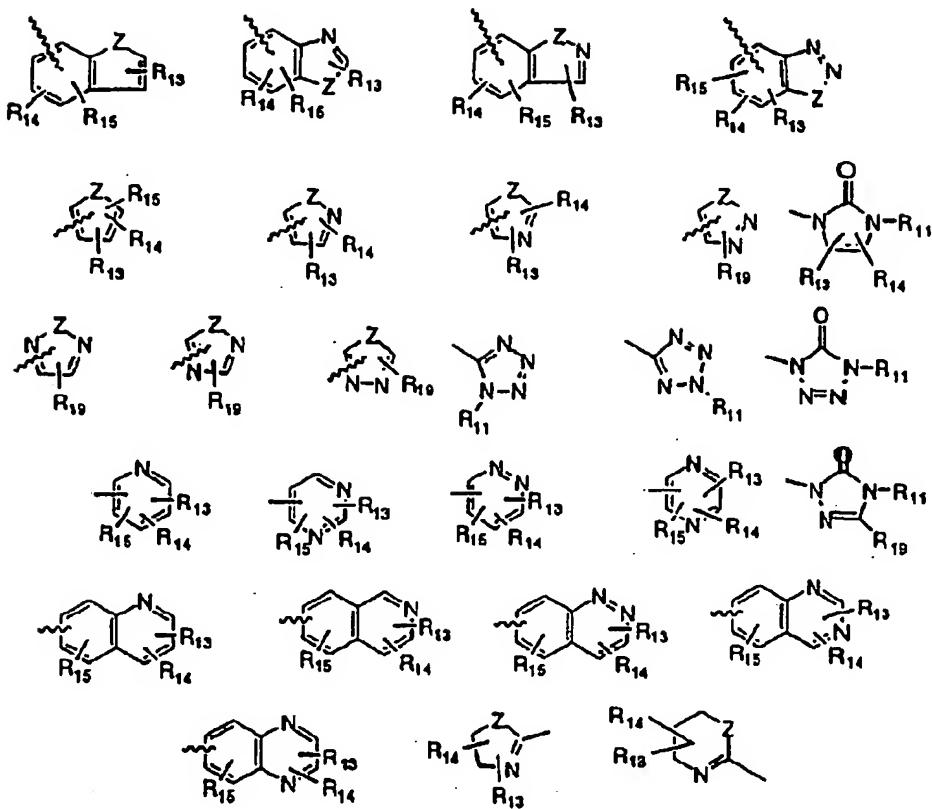


, or a single bond;

 R_0 is

hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6 alkyl, wherein the substituents are as defined below; aryl, substituted aryl, aralkyl or substituted aralkyl, wherein the substituents are as defined for R_3 , R_4 and R_5 ;

 R_1 is



R₂ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, aralkyl, substituted aralkyl, aryl, substituted aryl, alkyl-OR₁₁, C₁-C₆(NR₁₁R₁₂), C₁-C₆(CONR₁₁R₁₂) or C(NR₁₁R₁₂)NH;

R₂ and A taken together form a ring of 5-7 atoms;

R₃, R₄ and R₅ are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, substituted C₂-C₆ alkenyl, CN, nitro, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkoxy, aryl, substituted aryl, aralkyl, substituted aralkyl, R₁₁O(CH₂)_p-, R₁₁C(O)O(CH₂)_p-, R₁₁OC(O)(CH₂)_p-, -(CH₂)_pS(O)_nR₁₇, -(CH₂)_pC(O)NR₁₁R₁₂ or halogen; wherein R₁₇ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, aryl or substituted aryl;

R₃ and R₄ taken together form a carbocyclic ring of 3-7 carbon atoms or a heterocyclic ring containing 1-3 heteroatoms selected from N, O and S;

R₆ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, aryl, substituted aryl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, CN, NO₂, halogen, R₁₁O(CH₂)_p, NR₂₁C(O)R₂₀, NR₂₁C(O)NR₂₀R₂₁ or SO_nR₂₀;

R₇ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, or substituted C₁-C₆ alkyl, unless X is hydrogen or halogen, then R₇ is absent;

R₈ is C(O)OR₂₀, C(O)NR₂₀R₂₁, NR₂₀R₂₁, C(O)R₂₀, NR₂₁C(O)R₂₀, NR₂₁C(O)NR₂₀R₂₁, NR₂₀S(O)₂R₂₁, NR₂₁S(O)₂NR₂₀R₂₁, OC(O)R₂₀, OC(O)NR₂₀R₂₁, OR₂₀, SO_nR₂₀, S(O)_nNR₂₀R₂₁, a heterocyclic ring or bicyclic heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected from N, O or S which can be optionally substituted by R₃, R₄ and R₅, C₁-C₆ alkyl or substituted C₁-C₆ alkyl; or

R₇ and R₈ taken together form a heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S which can be optionally substituted by R₃, R₄ and R₅;

R₉ and R_{9a} are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl; aryl or substituted aryl, aralkyl or substituted aralkyl when m≠0; or

R₉ and R_{9a} taken together form a carbocyclic ring of 3-7 atoms or when m≠0;

R₉ and A taken together form a heterocyclic ring containing 3-7 carbon atoms and one or more heteroatoms when m≠0; or

R₁₀ and R_{10a} are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, aryl, substituted aryl, aralkyl or substituted aralkyl; or

R₁₀ and R_{10a} taken together form a carbocyclic ring of 3-7 atoms or

O
||
|| :

R₉ and R₁₀ taken together form a carbocyclic ring of 3-7 carbon atoms or a heterocyclic ring containing one or more heteroatoms when m≠0; or

R₉ and R₂ taken together form a heterocyclic ring containing 3-7 carbon atoms and one or more heteroatoms when m≠0; or

R₁₀ and R₂ taken together form a heterocyclic ring containing 3-7 carbon atoms and one or more heteroatoms;

R₁₀ and A taken together form a heterocyclic ring containing 3-7 carbon atoms and one or more heteroatoms; or

R₁₁ and R₁₂ are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, aryl, substituted aryl, aralkyl, substituted aralkyl, a carbocyclic ring of 3-7 atoms or a substituted carbocyclic ring containing 3-7 atoms;

R₁₁ and R₁₂ taken together can form an optionally substituted ring of 3-7 atoms;

R₁₃ is hydrogen, OH, NR₇R₈, NR₁₁SO₂(C₁-C₆ alkyl), NR₁₁SO₂(substituted C₁-C₆ alkyl), NR₁₁SO₂(aryl), NR₁₁SO₂(substituted aryl), NR₁₁SO₂(C₁-C₃ perfluoroalkyl), SO₂NR₁₁(C₁-C₆ alkyl), SO₂NR₁₁(aryl), SO₂NR₁₁(substituted C₁-C₆ alkyl), SO₂NR₁₁(C₁-C₃ perfluoroalkyl), SO₂NR₁₁(C(O)C₁-C₆ alkyl), SO₂NR₁₁(C(O)-substituted C₁-C₆ alkyl), SO₂NR₁₁(C(O)-aryl), SO₂NR₁₁(C(O)-substituted aryl), S(O)_n(C₁-C₆ alkyl), S(O)_n(substituted C₁-C₆ alkyl), S(O)_n(aryl), S(O)_n(substituted aryl), C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkoxy, C₁-C₆ alkoxy, substituted C₁-C₆ alkoxy, COOH, halogen, NO₂ or CN;

R₁₄ and R₁₅ are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, substituted C₂-C₆ alkenyl, CN, nitro, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkoxy, aryl, substituted aryl, aralkyl, substituted aralkyl, R₁₁O(CH₂)_p-, R₁₁C(O)O(CH₂)_p-, R₁₁OC(O)(CH₂)_p-, -(CH₂)_pS(O)_nR₁₇,

$-(CH_2)_pC(O)NR_{11}R_{12}$ or halogen; wherein R_{17} is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 perfluoroalkyl, aryl or substituted aryl; R_{16} is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6 alkyl, or $N(R_{11}R_{12})$; R_{18} is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6 alkyl, $C(O)OR_{11}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)R_{11}$, $S(O)_nR_{11}$; R_{19} is either the definition of R_{13} or R_{14} ; R_{20} and R_{21} are independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6 alkyl, aryl, substituted aryl, aralkyl, substituted aralkyl, a carbocyclic ring of 3-7 atoms, a substituted carbocyclic ring containing 3-7 atoms, a heterocyclic ring or bicyclic heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected from N, O or S which can be optionally substituted by R_3 , R_4 and R_5 , C_1 - C_6 -alkyl substituted by a heterocyclic ring or bicyclic heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected from N, O or S which can be optionally substituted by R_3 , R_4 and R_5 ; R_{20} and R_{21} taken together can form an optionally substituted ring of 3-7 atoms; X is N, O, $S(O)_n$, $C(O)$, $(CR_{11}R_{12})_p$, a single bond to R_8 , C_2 - C_6 alkenyl, substituted C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, or substituted C_2 - C_6 alkynyl; when X is O, $S(O)_n$, $C(O)$, or $CR_{11}R_{12}$ only R_8 is possible; Z is O, S or NR_{11} ; m is 0-3; n is 0-2; p is 0-4; and the alkyl, cycloalkyl, alkenyl and alkynyl substituents are selected from C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, aryl, substituted aryl, aralkyl, substituted aralkyl, hydroxy, oxo, cyano, C_1 - C_6 alkoxy, fluoro, $C(O)OR_{11}$, aryl C_1 - C_3 alkoxy, substituted aryl C_1 - C_3 alkoxy, and the aryl substituents are as defined for R_3 , R_4 and R_5 ;

or a pharmaceutically acceptable addition salt and/or hydrate thereof, or where applicable, a geometric or optical isomer or racemic mixture thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

2. A pharmaceutical composition for treating a gonadotropin-releasing hormone derived disorder by antagonizing gonadotropin-releasing hormone which comprises an effective amount of a compound as defined in Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

3. A pharmaceutical composition according to Claim 2 wherein the gonadotropin-releasing hormone derived disorder is a sex-hormone related condition.

4. A pharmaceutical composition according to Claim 2 wherein the gonadotropin-releasing hormone derived disorder is a sex-hormone dependent cancer, benign prostatic hypertrophy or myoma of the uterus.

5. A pharmaceutical composition according to Claim 4 wherein the sex hormone dependent cancer is selected from the group consisting of prostatic cancer, uterine cancer, breast cancer and pituitary gonadotropin adenomas.

6. A pharmaceutical composition according to Claim 3 wherein the sex hormone related condition is selected from the group consisting of endometriosis, polycystic ovarian disease, uterine fibroids and precocious puberty.

7. A pharmaceutical composition for preventing pregnancy which comprises an effective amount of a compound as defined in Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

8. A pharmaceutical composition for treating lupus erythematosis which comprises an effective amount of a compound as defined in Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

9. A pharmaceutical composition for treating irritable bowel syndrome which comprises an effective amount of a compound as defined in Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

10. A pharmaceutical composition for treating premenstrual syndrome which comprises an effective amount of a compound as defined in Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

11. A pharmaceutical composition for treating hirsutism which comprises an effective amount of a compound as defined in Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

12. A pharmaceutical composition for treating short stature or a growth hormone deficiency which comprises an effective amount of a compound which stimulates the endogenous production or release of growth hormone, an effective amount of a compound as defined in Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

13. A pharmaceutical composition for treating sleep disorders such as sleep apnea which comprises an effective amount of a compound as defined in Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

14. A pharmaceutical composition which comprises an inert carrier and an effective amount of a compound which stimulates the endogenous production or release of growth hormone in combination with a compound as defined in Claim 1.

15. A process for making a pharmaceutical composition comprising combining a compound as defined in Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

3. Detailed Description of Invention

The gonadotropin-releasing hormone (GnRH), also referred to as luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH), is a decapeptide that plays a key role in human reproduction. The hormone is released from the hypothalamus and acts on the pituitary gland to stimulate the biosynthesis and secretion of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH). LH released from the pituitary gland is primarily responsible for the regulation of gonadal steroid production in both sexes, whereas FSH regulates spermatogenesis in males and follicular development in females. GnRH agonists and antagonists have proven effective in the treatment of certain conditions which require inhibition of LH/FSH release. In particular, GnRH-based therapies have proven effective in the treatment of endometriosis, uterine fibroids, polycystic ovarian disease, precocious puberty and several gonadal steroid-dependent neoplasia, most notably cancers of the prostate, breast and ovary. GnRH agonists and antagonists have also been utilized in various assisted fertilization techniques and have been investigated as a potential contraceptive in both men and women. They have also shown possible utility in the treatment of pituitary gonadotrope adenomas, sleep disorders such as sleep apnea, irritable bowel syndrome, premenstrual syndrome, benign prostatic hyperplasia, hirsutism, as an adjunct to growth hormone therapy in growth hormone deficient children, and in murine models of lupus. The compounds of the invention may also be used in combination with bisphosphonates (bisphosphonic acids) and other agents, such as growth hormone secretagogues, e.g. MK-0677, for the treatment and the prevention of disturbances of calcium, phosphate and bone metabolism, in particular, for the prevention of bone loss during therapy with the GnRH antagonist, and in combination with estrogens, progestones, antiestrogens, antiprogestins and/or androgens for the prevention or

treatment of bone loss or hypogonadal symptoms such as hot flashes during therapy with the GnRH antagonist.

Additionally, a compound of the present invention may be co-administered with a 5 α -reductase 2 inhibitor, such as finasteride or epristeride; a 5 α -reductase 1 inhibitor such as 4,7 β -dimethyl-4-aza-5 α -cholestan-3-one, 3-oxo-4-aza-4,7 β -dimethyl-16 β -(4-chlorophenoxy)-5 α -androstane, and 3-oxo-4-aza-4,7 β -dimethyl-16 β -(phenoxy)-5 α -androstane as disclosed in WO 93/23420 and WO 95/11254; dual inhibitors of 5 α -reductase 1 and 5 α -reductase 2 such as 3-oxo-4-aza-17 β -(2,5-trifluoromethylphenyl-carbamoyl)-5 α -androstane as disclosed in WO 95/07927; antiandrogens such as flutamide, casodex and cyproterone acetate, and alpha-1 blockers such as prazosin, terazosin, doxazosin, tamsulosin, and alfuzosin.

Further, a compound of the present invention may be used in combination with growth hormone, growth hormone releasing hormone or growth hormone secretagogues, to delay puberty in growth hormone deficient children, which will allow them to continue to gain height before fusion of the epiphyses and cessation of growth at puberty.

Current GnRH antagonists are GnRH-like decapeptides which are generally administered intravenously or subcutaneously presumably because of negligible oral activity. These have amino acid substitutions usually at positions one, two, three, six and ten.

Non-peptide GnRH antagonists offer the possible advantage of oral administration. Non-peptide GnRH antagonists have been described in European Application 0 219 292 and in De, B. et al., J. Med. Chem., 32, 2036-2038 (1989), in WO 95/28405, WO 95/29900 and EP 0679642 all to Takeda Chemical Industries, Ltd.

Substituted indoles known in the art include those described in the following patents and patent applications. US Patent No. 5,030,640 discloses alpha-heterocyclic ethanol aminoalkyl indoles which are potent β -agonists. US Patent No. 4,544,663 discloses indolamine derivatives which are allegedly useful as male anti-fertility agents. WO 90/05721 discloses alpha-amino-indole-3-acetic acids useful as anti-diabetic, anti-obesity and anti-atherosclerotic agents. French patent

2,181,559 discloses indole derivatives with sedative, neuroleptic, analgesic, hypotensive, antiserotonin and adrenolytic activity. Belgian patent 879381 discloses 3-aminoalkyl-1H-indole-5-thioamide and carboxamide derivatives as cardiovascular agents used to treat hypertension, Raynaud's disease and migraine.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds which are non-peptide antagonists of GnRH which can be used to treat a variety of sex-hormone related conditions in men and women, to methods for their preparation, and to methods and pharmaceutical compositions containing said compounds for use in mammals.

Because of their activity as antagonists of the hormone GnRH, the compounds of the present invention are useful to treat a variety of sex-hormone related conditions in both men and women. These conditions include endometriosis, uterine fibroids, polycystic ovarian disease, hirsutism, precocious puberty, gonadal steroid-dependent neoplasias such as cancers of the prostate, breast and ovary, gonadotrope pituitary adenomas, sleep apnea, irritable bowel syndrome, premenstrual syndrome and benign prostatic hypertrophy. They are also useful as an adjunct to treatment of growth hormone deficiency and short stature, and for the treatment of systemic lupus erythematosus. Further, the compounds of the invention may be useful in *in vitro* fertilization and as contraceptives. The compounds may also be useful in combination with androgens, estrogens, progesterones, antiestrogens and antiprogestogens for the treatment of endometriosis, fibroids and in contraception. They may also be useful in combination with testosterone or other androgens or antiprogestogens in men as a contraceptive. The compounds may also be used in combination with an angiotensin-converting enzyme inhibitor such as Enalapril or Captopril, an angiotensin II-receptor antagonist such as Losartan or a renin inhibitor for the treatment of uterine fibroids. Additionally, the compounds of the invention may also be used in combination with bisphosphonates (bisphosphonic acids) and other agents, for the

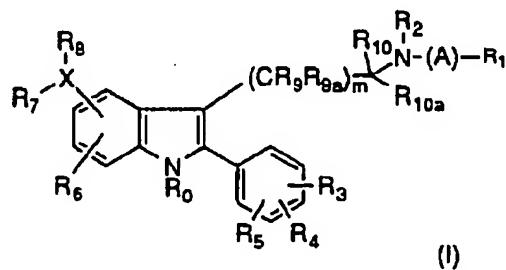
treatment and the prevention of disturbances of calcium, phosphate and bone metabolism, in particular, for the prevention of bone loss during therapy with the GnRH antagonist, and in combination with estrogens, progesterones and/or androgens for the prevention or treatment of bone loss or hypogonadal symptoms such as hot flashes during therapy with the GnRH antagonist.

Additionally, a compound of the present invention may be co-administered with a 5 α -reductase 2 inhibitor, such as finasteride or epristeride; a 5 α -reductase 1 inhibitor such as 4,7 β -dimethyl-4-aza-5 α -cholestan-3-one, 3-oxo-4-aza-4,7 β -dimethyl-16 β -(4-chlorophenoxy)-5 α -androstane, and 3-oxo-4-aza-4,7 β -dimethyl-16 β -(phenoxy)-5 α -androstane as disclosed in WO 93/23420 and WO 95/11254; dual inhibitors of 5 α -reductase 1 and 5 α -reductase 2 such as 3-oxo-4-aza-17 β -(2,5-trifluoromethylphenyl-carbamoyl)-5 α -androstane as disclosed in WO 95/07927; antiandrogens such as flutamide, casodex and cyproterone acetate, and alpha-1 blockers such as prazosin, terazosin, doxazosin, tamsulosin, and alfuzosin.

Further, a compound of the present invention may be used in combination with growth hormone, growth hormone releasing hormone or growth hormone secretagogues, to delay puberty in growth hormone deficient children, which will allow them to continue to gain height before fusion of the epiphyses and cessation of growth at puberty.

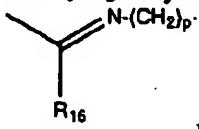
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds of the general formula



wherein

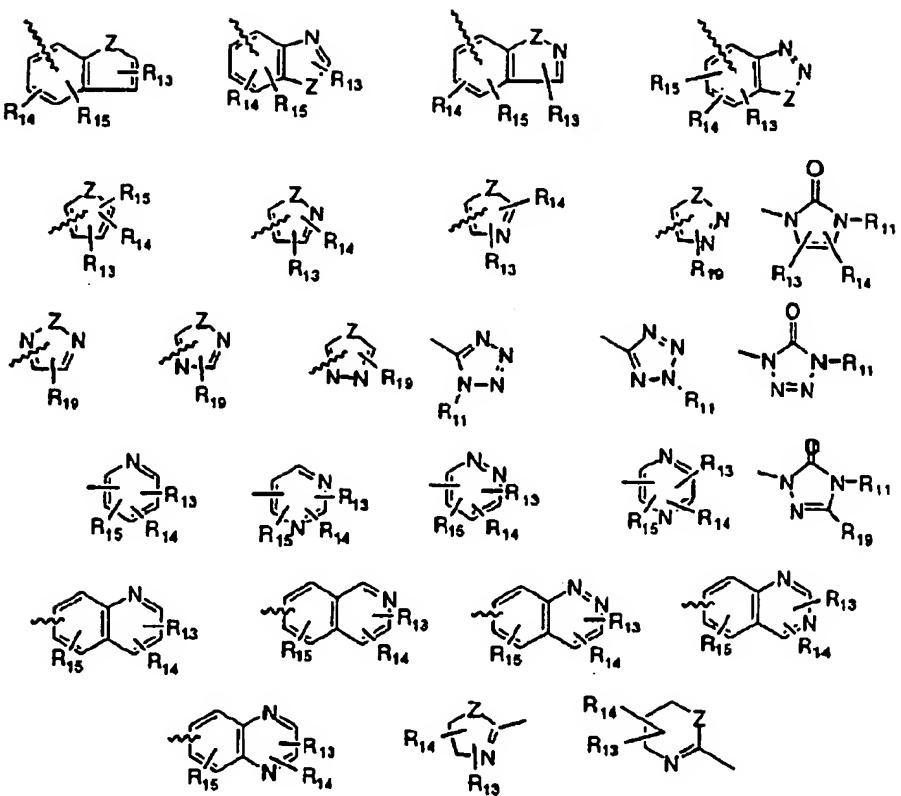
A is C_1-C_6 alkyl, substituted C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 cycloalkyl, substituted C_3-C_7 cycloalkyl, C_3-C_6 alkenyl, substituted C_3-C_6 alkenyl, C_3-C_6 alkynyl, substituted C_3-C_6 alkynyl, C_1-C_6 alkoxy, or C_0-C_5 alkyl- $S(O)_n-C_0-C_5$ alkyl, C_0-C_5 alkyl- $O-C_0-C_5$ alkyl, C_0-C_5 alkyl- $NR_{18}-C_0-C_5$ alkyl where R_{18} and the C_0-C_5 alkyl can be joined to form a ring.



, or a single bond;

R_0 is hydrogen, C_1-C_6 alkyl, substituted C_1-C_6 alkyl, wherein the substituents are as defined below; aryl, substituted aryl, aralkyl or substituted aralkyl, wherein the substituents are as defined for R_3 , R_4 and R_5 ;

R_1 is



R₂ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, aralkyl, substituted aralkyl, aryl, substituted aryl, alkyl -OR₁₁, C₁-C₆(NR₁₁R₁₂), C₁-C₆(CONR₁₁R₁₂) or C(NR₁₁R₁₂)NH;

R₂ and A taken together form a ring of 5-7 atoms;

R₃, R₄ and R₅ are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, substituted C₂-C₆ alkenyl, CN, nitro, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkoxy, aryl, substituted aryl, aralkyl, substituted aralkyl, R₁₁O(CH₂)_p-, R₁₁C(O)O(CH₂)_p-, R₁₁OC(O)(CH₂)_p-, -(CH₂)_pS(O)_nR₁₇, -(CH₂)_pC(O)NR₁₁R₁₂ or halogen; wherein R₁₇ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, aryl or substituted aryl;

R₃ and R₄ taken together form a carbocyclic ring of 3-7 carbon atoms or a heterocyclic ring containing 1-3 heteroatoms selected from N, O and S;

R₆ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, aryl, substituted aryl, C₁-C₃ perfluoroalkyl, CN, NO₂, halogen, R₁₁O(CH₂)_p, NR₂₁C(O)R₂₀, NR₂₁C(O)NR₂₀R₂₁ or SO_nR₂₀;

R₇ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, or substituted C₁-C₆ alkyl, unless X is hydrogen or halogen, then R₇ is absent;

R₈ is C(O)OR₂₀, C(O)NR₂₀R₂₁, NR₂₀R₂₁, C(O)R₂₀, NR₂₁C(O)R₂₀, NR₂₁C(O)NR₂₀R₂₁, NR₂₀S(O)₂R₂₁, NR₂₁S(O)₂NR₂₀R₂₁, OC(O)R₂₀, OC(O)NR₂₀R₂₁, OR₂₀, SO_nR₂₀, S(O)_nNR₂₀R₂₁, a heterocyclic ring or bicyclic heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected from N, O or S which can be optionally substituted by R₃, R₄ and R₅, C₁-C₆ alkyl or substituted C₁-C₆ alkyl; or

R₇ and R₈ taken together form a heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S which can be optionally substituted by R₃, R₄ and R₅;

R₉ and R_{9a} are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl; aryl or substituted aryl, aralkyl or substituted aralkyl when m≠0; or

R₉ and R_{9a} taken together form a carbocyclic ring of 3-7 atoms or when m≠0;

R₉ and A taken together form a heterocyclic ring containing 3-7 carbon atoms and one or more heteroatoms when m≠0; or

R₁₀ and R_{10a} are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, aryl, substituted aryl, aralkyl or substituted aralkyl; or

R₁₀ and R_{10a} taken together form a carbocyclic ring of 3-7 atoms or

O
||
;

R₉ and R₁₀ taken together form a carbocyclic ring of 3-7 carbon atoms or a heterocyclic ring containing one or more heteroatoms when m≠0; or

R₉ and R₂ taken together form a heterocyclic ring containing 3-7 carbon atoms and one or more heteroatoms when m≠0; or
R₁₀ and R₂ taken together form a heterocyclic ring containing 3-7 carbon atoms and one or more heteroatoms;

R₁₀ and A taken together form a heterocyclic ring containing 3-7 carbon atoms and one or more heteroatoms; or

R₁₁ and R₁₂ are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, aryl, substituted aryl, aralkyl, substituted aralkyl, a carbocyclic ring of 3-7 atoms or a substituted carbocyclic ring containing 3-7 atoms;

R₁₁ and R₁₂ taken together can form an optionally substituted ring of 3-7 atoms;

R₁₃ is hydrogen, OH, NR₇R₈, NR₁₁SO₂(C₁-C₆ alkyl), NR₁₁SO₂(substituted C₁-C₆ alkyl), NR₁₁SO₂(aryl), NR₁₁SO₂(substituted aryl), NR₁₁SO₂(C₁-C₃ perfluoroalkyl); SO₂NR₁₁(C₁-C₆ alkyl), SO₂NR₁₁(substituted C₁-C₆ alkyl), SO₂NR₁₁(aryl), SO₂NR₁₁(substituted aryl), SO₂NR₁₁(C₁-C₃ perfluoroalkyl); SO₂NR₁₁(C(O)C₁-C₆ alkyl); SO₂NR₁₁(C(O)-substituted C₁-C₆ alkyl); SO₂NR₁₁(C(O)-aryl); SO₂NR₁₁(C(O)-substituted aryl); S(O)_n(C₁-C₆ alkyl); S(O)_n(substituted C₁-C₆ alkyl), S(O)_n(aryl), S(O)_n(substituted aryl), C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkoxy, C₁-C₆ alkoxy, substituted C₁-C₆ alkoxy, COOH, halogen, NO₂ or CN;

R₁₄ and R₁₅ are independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, substituted C₂-C₆ alkenyl, CN, nitro, C₁-C₃ perfluoroalkyl, C₁-C₃ perfluoroalkoxy, aryl, substituted aryl, aralkyl, substituted aralkyl, R₁₁O(CH₂)_p-, R₁₁C(O)O(CH₂)_p-, R₁₁OC(O)(CH₂)_p-, -(CH₂)_pS(O)_nR₁₇,

$-(CH_2)_pC(O)NR_{11}R_{12}$ or halogen; wherein R_{17} is hydrogen,
 C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 perfluoroalkyl, aryl or substituted aryl;
 R_{16} is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6 alkyl, or
 $N(R_{11}R_{12})$;
 R_{18} is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6 alkyl, $C(O)OR_{11}$,
 $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)R_{11}$, $S(O)_nR_{11}$;
 R_{19} is either the definition of R_{13} or R_{14} ;
 R_{20} and R_{21} are independently hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, substituted C_1 - C_6 alkyl, aryl, substituted aryl, aralkyl, substituted aralkyl, a carbocyclic ring of 3-7 atoms, a substituted carbocyclic ring containing 3-7 atoms, a heterocyclic ring or bicyclic heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected from N, O or S which can be optionally substituted by R_3 , R_4 and R_5 , C_1 - C_6 -alkyl substituted by a heterocyclic ring or bicyclic heterocyclic ring with from 1 to 4 heteroatoms selected from N, O or S which can be optionally substituted by R_3 , R_4 and R_5 ;
 R_{20} and R_{21} taken together can form an optionally substituted ring of 3-7 atoms;
 X is N , O , $S(O)_n$, $C(O)$, $(CR_{11}R_{12})_p$, a single bond to R_8 , C_2 - C_6 alkenyl, substituted C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, or substituted C_2 - C_6 alkynyl; when X is O , $S(O)_n$, $C(O)$, or $CR_{11}R_{12}$ only R_8 is possible;
 Z is O , S or NR_{11} ;
 m is 0-3;
 n is 0-2;
 p is 0-4; and
the alkyl, cycloalkyl, alkenyl and alkynyl substituents are selected from C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, aryl, substituted aryl, aralkyl, substituted aralkyl, hydroxy, oxo, cyano, C_1 - C_6 alkoxy, fluoro, $C(O)OR_{11}$, aryl C_1 - C_3 alkoxy, substituted aryl C_1 - C_3 alkoxy, and the aryl substituents are as defined for R_3 , R_4 and R_5 ;

or a pharmaceutically acceptable addition salt and/or hydrate thereof, or where applicable, a geometric or optical isomer or racemic mixture thereof.

Unless otherwise stated or indicated, the following definitions shall apply throughout the specification and claims.

When any variable (e.g., aryl, heterocycle, R₁, etc.) occurs more than one time in any constituent or in formula I, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Also, combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

The term "alkyl" is intended to include both branched- and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms, e.g., methyl (Me), ethyl (Et), propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonanyl, decyl, undecyl, dodecyl, and the isomers thereof such as isopropyl (i-Pr), isobutyl (i-Bu), sec-butyl (s-Bu), tert-butyl (t-Bu), isopentane, isohexane, etc.

The term "aryl" includes phenyl and naphthyl. Preferably, aryl is phenyl.

The term "halogen" or "halo" is intended to include fluorine, chlorine, bromine and iodine.

The term "heterocycle" or "heterocyclic ring" is defined by all non-aromatic, heterocyclic rings of 3-7 atoms containing 1-3 heteroatoms selected from N, O, and S, such as oxirane, oxetane, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, pyrrolidine, piperidine, tetrahydropyridine, tetrahydropyrimidine, tetrahydrothiophene, tetrahydrothiopyran, morpholine, hydantoin, valerolactam, pyrrolidinone, and the like.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

In addition, it is well known to those skilled in the art that many of the foregoing heterocyclic groups can exist in more than one

tautomeric form. It is intended that all such tautomers be included within the ambit of this invention.

The optical isomeric forms, that is mixtures of enantiomers, e.g., racemates, or diastereomers as well as individual enantiomers or diastereomers of the instant compound are included. These individual enantiomers are commonly designated according to the optical rotation they effect by the symbols (+) and (-), (L) and (D), (1) and (d) or combinations thereof. These isomers may also be designated according to their absolute spatial configuration by (S) and (R), which stands for sinister and rectus, respectively.

The individual optical isomers may be prepared using conventional resolution procedures, e.g., treatment with an appropriate optically active acid, separating the diastereomers and then recovering the desired isomer. In addition, the individual optical isomers may be prepared by asymmetric synthesis.

Additionally, a given chemical formula or name shall encompass pharmaceutically acceptable addition salts thereof and solvates thereof, such as hydrates.

The compounds of the present invention, while effective themselves, may be formulated and administered in the form of their pharmaceutically acceptable addition salts for purposes of stability, convenience of crystallization, increased solubility and other desirable properties.

The compounds of the present invention may be administered in the form of pharmaceutically acceptable salts. The term "pharmaceutically acceptable salt" is intended to include all acceptable salts. Examples of acid salts are hydrochloric, nitric, sulfuric, phosphoric, formic, acetic, trifluoroacetic, propionic, maleic, succinic, malonic, methane sulfonic and the like which can be used as a dosage form for modifying the solubility or hydrolysis characteristics or can be used in sustained release or prodrug formulations. Depending on the particular functionality of the compound of the present invention, pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include those formed from cations such as sodium, potassium,

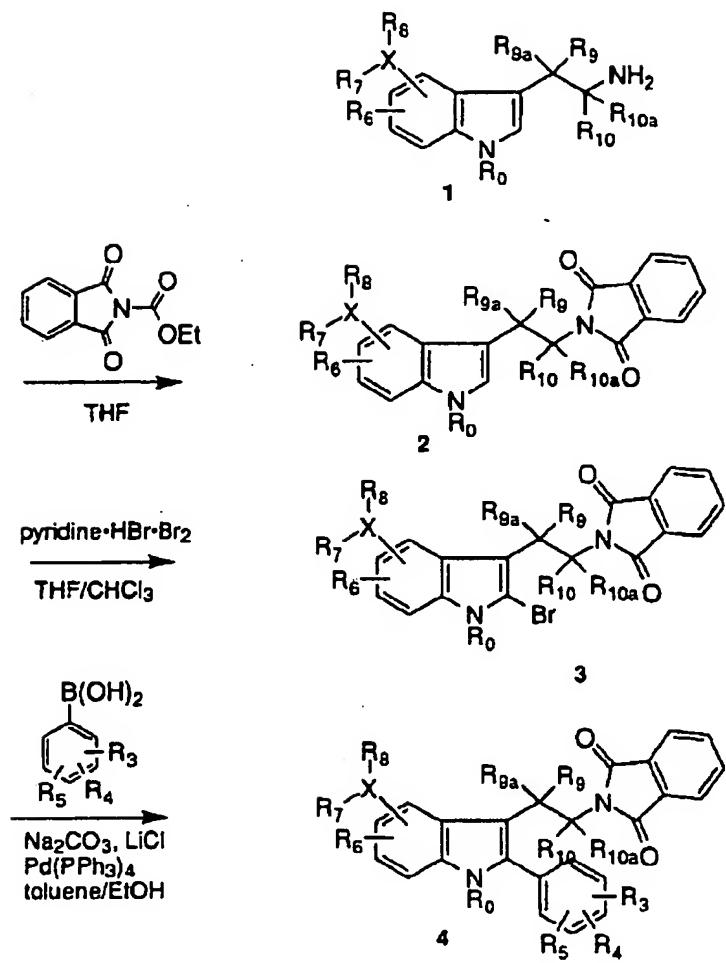
aluminum, calcium, lithium, magnesium, zinc, and from bases such as ammonia, ethylenediamine, N-methyl-glutamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, diethanolamine, procaine, N-benzylphenethylamine, diethylamine, piperazine, tris(hydroxymethyl)aminomethane, and tetramethylammonium hydroxide. These salts may be prepared by standard procedures, e.g. by reacting a free acid with a suitable organic or inorganic base, or alternatively by reacting a free base with a suitable organic or inorganic acid.

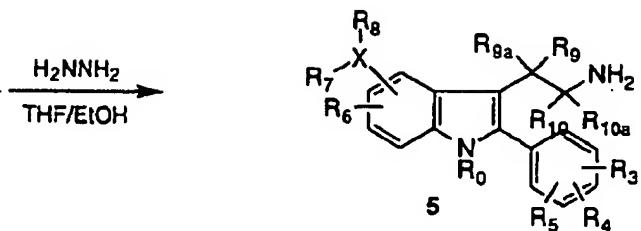
Also, in the case of an acid (-COOH) or alcohol group being present, pharmaceutically acceptable esters can be employed, e.g. methyl, ethyl, butyl, acetate, maleate, pivaloyloxymethyl, and the like, and those esters known in the art for modifying solubility or hydrolysis characteristics for use as sustained release or prodrug formulations.

The compounds of the present invention may have chiral centers other than those centers whose stereochemistry is depicted in formula I, and therefore may occur as racemates, racemic mixtures and as individual enantiomers or diastereomers, with all such isomeric forms being included in the present invention as well as mixtures thereof. Furthermore, some of the crystalline forms for compounds of the present invention may exist as polymorphs and as such are intended to be included in the present invention. In addition, some of the compounds of the instant invention may form solvates with water or common organic solvents. Such solvates are encompassed within the scope of this invention.

The compounds of the invention are prepared by the following reaction schemes. All substituents are as defined above unless indicated otherwise.

Scheme A

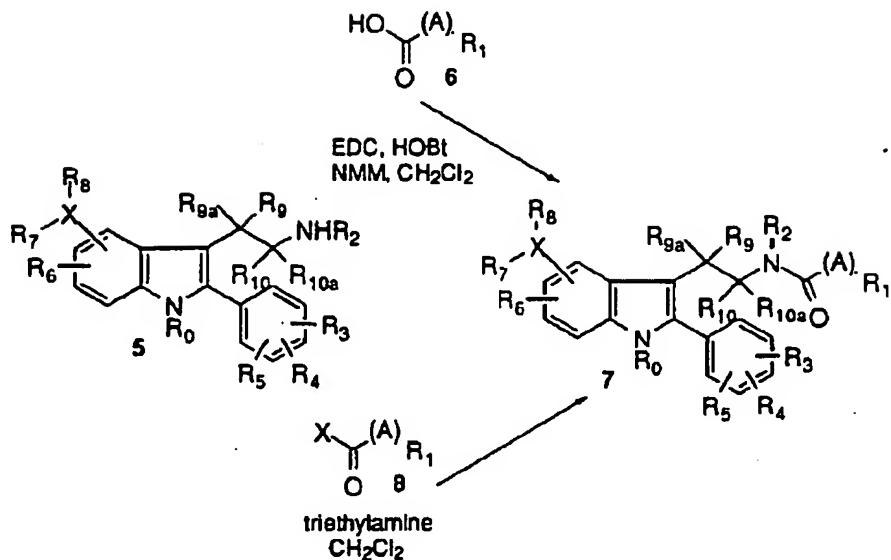




Reaction Scheme A

As shown in reaction Scheme A, treatment of tryptamine (1) with *N*-carboxyphthalimide in an inert organic solvent such as tetrahydrofuran at a temperature of 20-65°C, preferably 65°C, for a period of 12-48 hours gives the corresponding *N*-phthalimidotryptamine derivative (2). The *N*-phthalimidotryptamine (2) could be further modified by treatment with a brominating agent such as pyridinium hydrobromide perbromide, pyrrolidone hydrotribromide, or the like in an inert organic solvent such as tetrahydrofuran, methylene chloride, chloroform, or mixtures thereof at 0-25°C for a period of 30 minutes to 4 hours to provide the 2-bromotryptamine (3). Bromide (3) may be reacted with an arylboronic acid (prepared essentially as described in: Gronowitz, S.; Hornfeldt, A.-B.; Yang, Y.-H. *Chem. Scr.* 1986, 26, 311-314.) with palladium (0) catalysis, a weak base such as aqueous sodium carbonate or the like, and a chloride source such as lithium chloride in an inert solvent like toluene, benzene, ethanol, propanol or mixtures thereof at a temperature of 25°-100°C, preferably 80°C, for a period of 1-6 hours to give the 2-aryltryptamine derivative (4). Finally, the phthalimido group may be removed by treatment of (4) with aqueous hydrazine in an inert solvent such as methanol or ethanol at a temperature of 0°-25°C for a period of 4-24 hours to give tryptamine (5).

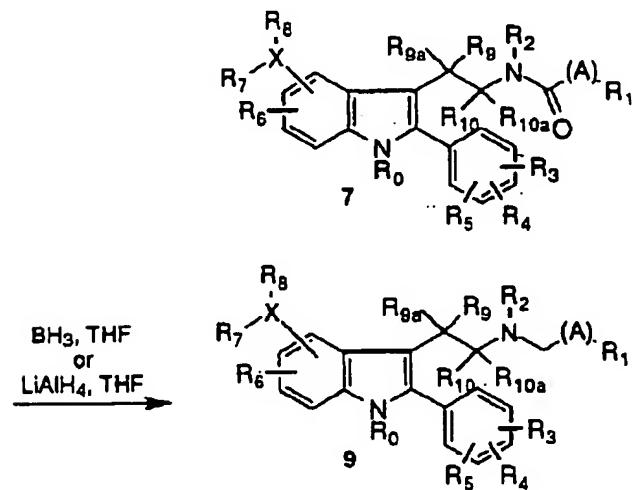
Scheme B

Reaction Scheme B

As shown in reaction Scheme B, the 2-aryltryptamine may be condensed with a carboxylic acid of type (6) using the coupling reagent 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC), 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or the like with or without 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) and a tertiary amine base such as N-methylmorpholine (NMM), triethylamine or the like in an inert organic solvent such as methylene chloride, chloroform, dimethylformamide, or mixtures thereof at or near room temperature for a period of 3-24 hours to provide the corresponding amide derivative (7). Alternatively, 2-aryltryptamine (5) can be treated with an active ester or acid chloride of type (8) in an inert organic solvent such as methylene chloride, chloroform, tetrahydrofuran, diethyl ether, or the like and a tertiary

amine base such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine or the like at a temperature of 0°-25°C for 30 minutes to 4 hours to give (7).

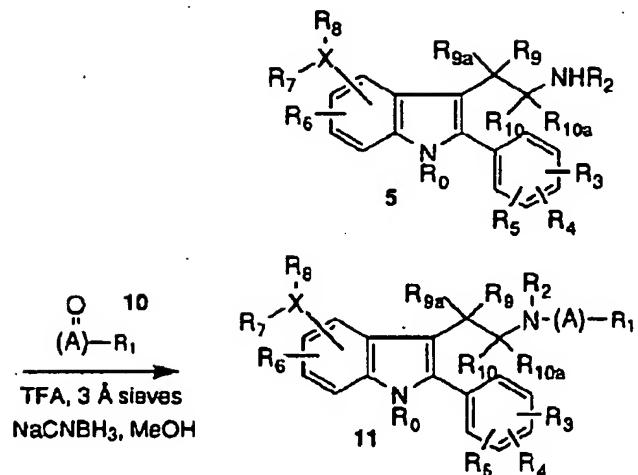
Scheme C



Reaction Scheme C

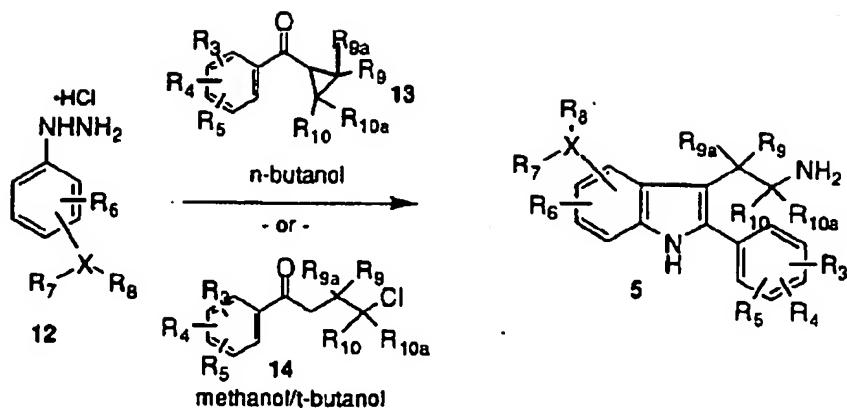
As shown in reaction Scheme C, the amide carbonyl of (7) can be reduced by treatment with borane, lithium aluminum hydride, or equivalent hydride sources in an inert organic solvent such as tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,4-dioxane or the like at 25°-100°C, preferably 65°C, for a period of 1-8 hours to give the corresponding amine compound (9).

Scheme D

Reaction Scheme D

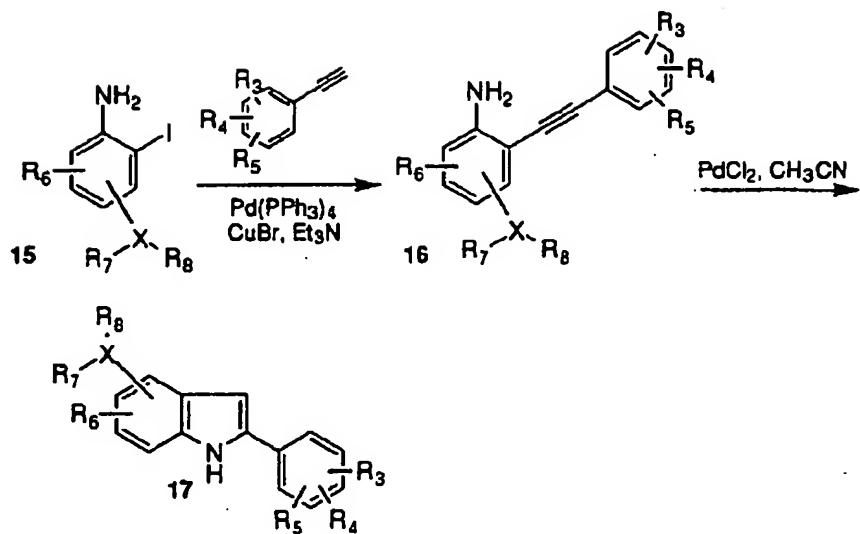
As shown in reaction Scheme D, the 2-aryltryptamine (5) can be modified by treatment with an aldehyde or ketone of type (10) in the presence of a weak acid such as trifluoroacetic acid (TFA), acetic acid or the like, with or without a dessicant such as 3 Å molecular sieves or magnesium sulfate, and a hydride source such as sodium borohydride or sodium cyanoborohydride, in an inert organic solvent such as methanol, ethanol, isopropanol, tetrahydrofuran, dichloromethane, chloroform, or mixtures thereof at a temperature of 0°-25°C for a period of 1-12 hours to give the corresponding secondary or tertiary amine derivative (11).

Scheme E

Reaction Scheme E

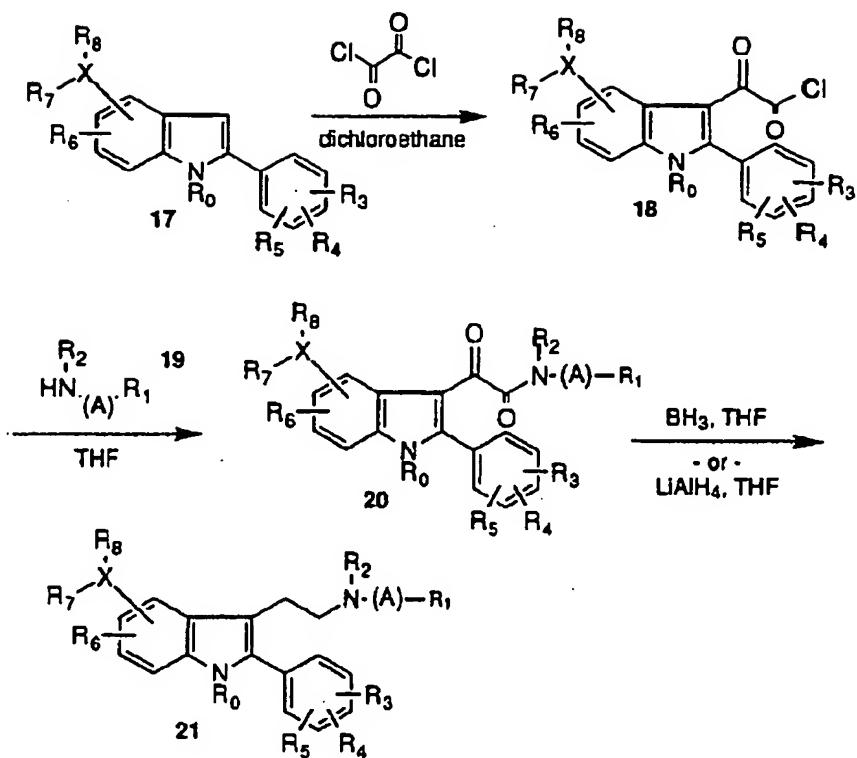
As shown in reaction Scheme E, treatment of an arylhydrazine or arylhydrazine hydrochloride (12) with an arylcyclopropylketone of type (13) in a polar organic solvent such as methanol, ethanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, *t*-butanol, preferably *n*-butanol, at a temperature of 70°-120°C for a period of 8-24 hours gives 2-aryltryptamine (5). Alternatively, when an arylhydrazine or arylhydrazine hydrochloride (12) is treated with an arylbutyl ketone of type (14) containing a leaving group (chloride, bromide, iodide, *O*-methansulfonate, *O*-trifluoromethansulfonate, or the like) at the 4-position in a polar solvent such as methanol, ethanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, *t*-butanol, or mixtures thereof at room temperature for a period of 30 minutes to 2 hours followed by heating to a temperature of 65°-100°C for 4-24 hours, 2-aryltryptamine (5) is produced.

Scheme F

Reaction Scheme F

As shown in reaction Scheme F, iodoanilines of type (15) may be reacted with aryl acetylenes, an appropriate palladium (0) catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium, a copper (I) halide such as cuprous bromide in an inert organic solvent such as triethylamine at a temperature of 50°-88°C for a period of 30 minutes to 5 hours to provide the diarylacetylene (16). Acetylene (16) may be further modified by treatment with a palladium (II) catalyst such as palladium (II) chloride or palladium (II) acetate in an inert organic solvent such as acetonitrile at a temperature of 50°- 82°C for a period of 30 minutes to 6 hours to give 2-arylindole (17).

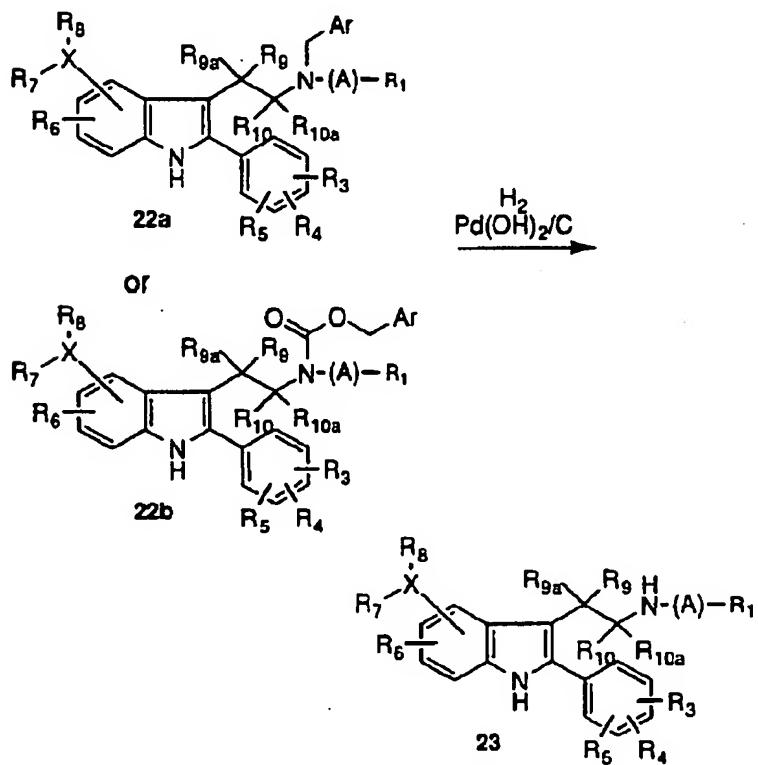
Scheme G

Reaction Scheme G

As shown in reaction Scheme G, treatment of 2-aryliindole (17) with oxalyl chloride neat or in an inert organic solvent such as methylene chloride, chloroform, dichloroethane, tetrahydrofuran or the like at a temperature of 25°-65°C for a period of 3-24 hours gives the acylchloride adduct (18). The crude product (18) may be reacted with an amine of type (19) in an inert organic solvent such as diethylether, tetrahydrofuran, methylene chloride, chloroform or the like and an amine base such as triethylamine, diisopropylethylamine or pyridine at a temperature of 0°C-25°C for a period of 30 minutes to 4 hours to provide the amide derivative (20). Amide (20) may be further modified

by treatment with a reducing agent such as borane or lithium aluminum hydride in an inert organic solvent such as tetrahydrofuran at elevated temperatures, preferably reflux, for a period of 1-5 hours to give compound (21).

Scheme H

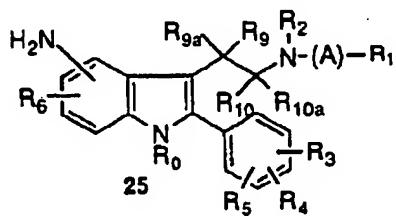
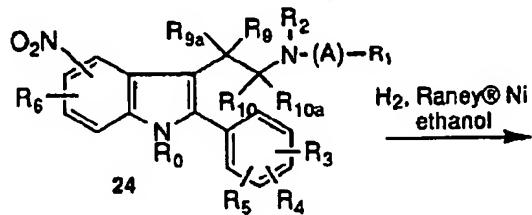


Reaction Scheme H

As shown in reaction Scheme H, N-benzyl derivatives of type (22a) or N-benzyloxycarbonyl derivatives of type (22b) may be reduced to provide the secondary amine analogs (7) by treatment with hydrogen (1 atm) and an appropriate catalyst such as palladium on

carbon, palladium hydroxide on carbon, or the like in an inert organic solvent such as tetrahydrofuran, ethyl acetate, methanol, ethanol, or mixtures thereof to which has been added a weak acid such as 30% aqueous acetic acid for a period of 10 minutes to 3 hours or until the aryl group has been removed to give the secondary amine.

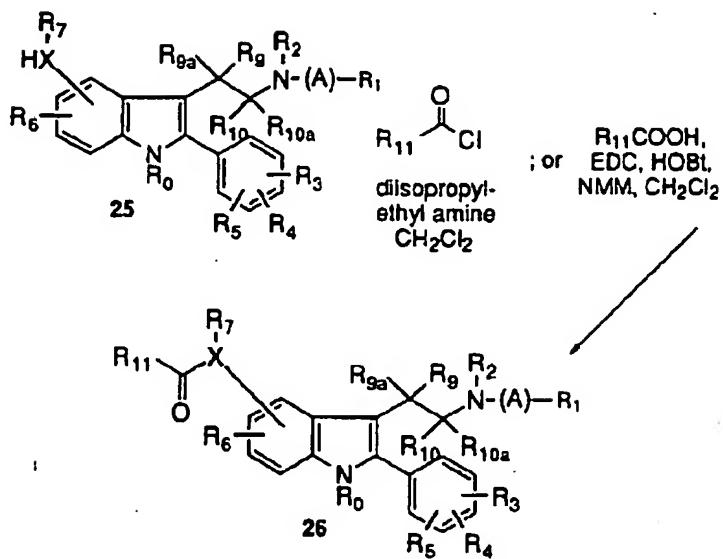
Scheme I



Reaction Scheme I

As shown in reaction Scheme I, treatment of a nitroindole of type (24) with hydrogen (1 atm) and an appropriate catalyst such as Raney® Nickel in an inert organic solvent such as ethanol, methanol, or the like at room temperature for a period of 2-12 hours gives the corresponding aminoindole derivative (25).

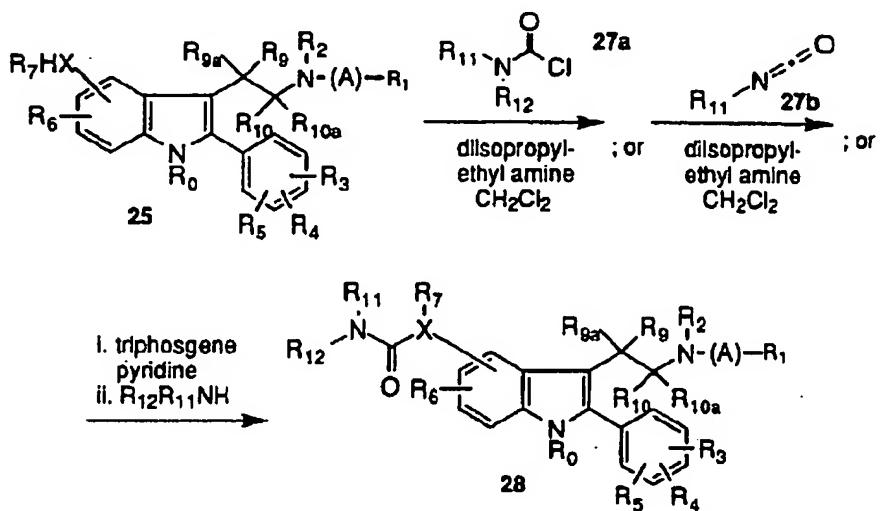
Scheme J

Reaction Scheme J

As shown in reaction Scheme J, amino- or hydroxyindole (25) may be modified by acylation under a variety of conditions. For example, treatment of (25) with an acid chloride, acid anhydride or active ester and an amine base such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, or the like in an inert organic solvent such as methylene chloride, chloroform, tetrahydrofuran, or mixtures thereof at 0°C to room temperature for a period of 1 to 12 hours gives the corresponding amide or ester derivatives (26). Alternatively (25) may be coupled with a carboxylic acid by one of the many dehydrating agents commonly employed. For instance, treatment of aminoindole (25) with an appropriate carboxylic acid and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC), 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or the like with or without 1-hydroxybenzotriazole (HOBr) and a tertiary amine base such as N-methylmorpholine (NMM), triethylamine or the like in an inert organic

solvent such as methylene chloride, chloroform, dimethylformamide, or mixtures thereof at or near room temperature for a period of 3-24 hours provides the corresponding amide or ester derivative (26).

Scheme K

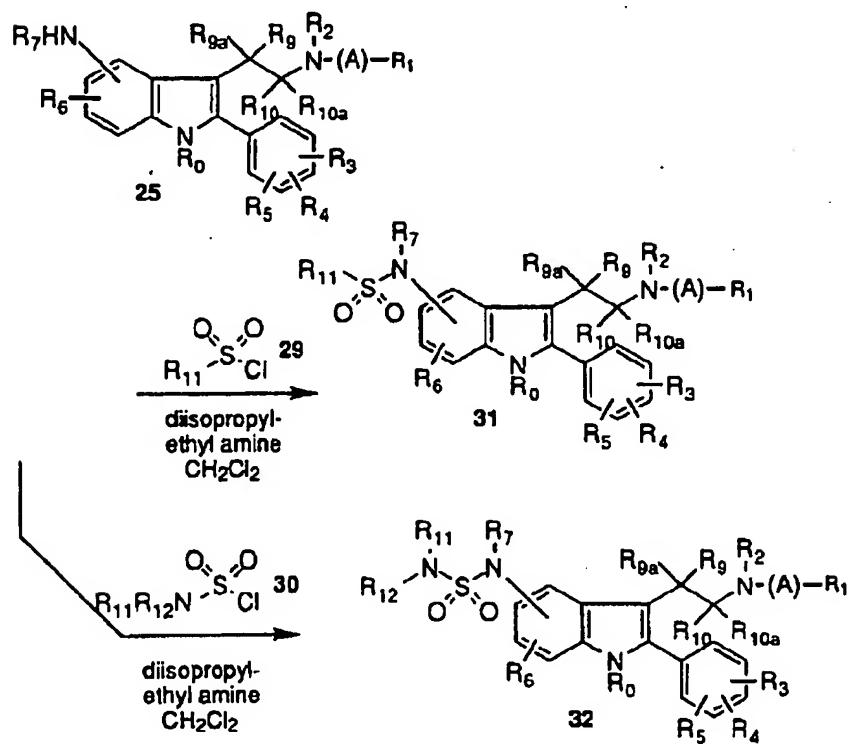


Reaction Scheme K

As shown in reaction Scheme K, urea or carbamate derivatives of (25) can be prepared by treatment with a carbamoyl chloride of type (27a), or alternatively with an isocyanate reagent of type (27b), and an amine base such as pyridine, triethylamine, diisopropylethylamine, *N*-methylmorpholine or the like in an inert organic solvent such as methylene chloride, chloroform, dimethylformamide, tetrahydrofuran or mixtures thereof at a temperature of 0°-65°C for a period of 1-72 hours to give (28). Compound (25) can also be modified by treatment with a bis(electrophilic) reagent such as phosgene, triphosgene, 1,1'-carbonyldiimidazole, *N,N*'-disuccinimidyl carbonate, or the like with or without the addition of an amine base such as pyridine, triethylamine,

diisopropylethylamine, *N*-methylmorpholine in an inert solvent such as methylene chloride, chloroform, or the like at a temperature of -20°-0°C for a period of 20 minutes to 2 hours. After this time, the reaction mixture is treated with an appropriate mono- or disubstituted amine at -20° to 25°C for a period of 1-5 hours to give the urea or carbamate analog (28).

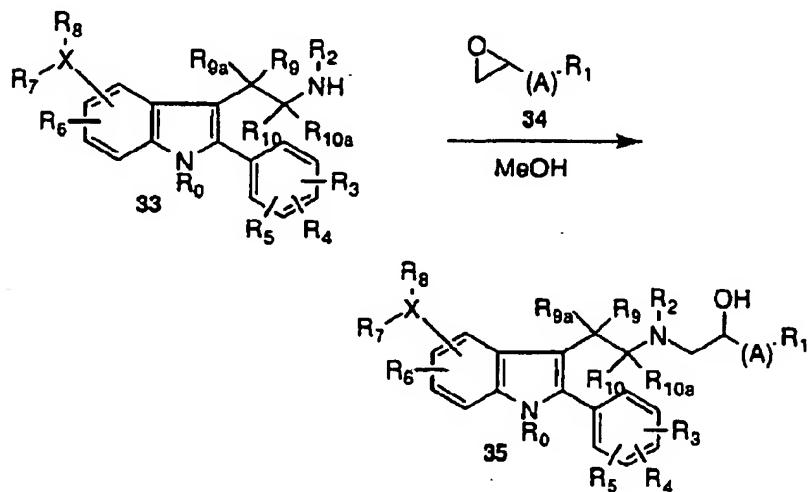
Scheme L



Reaction Scheme L

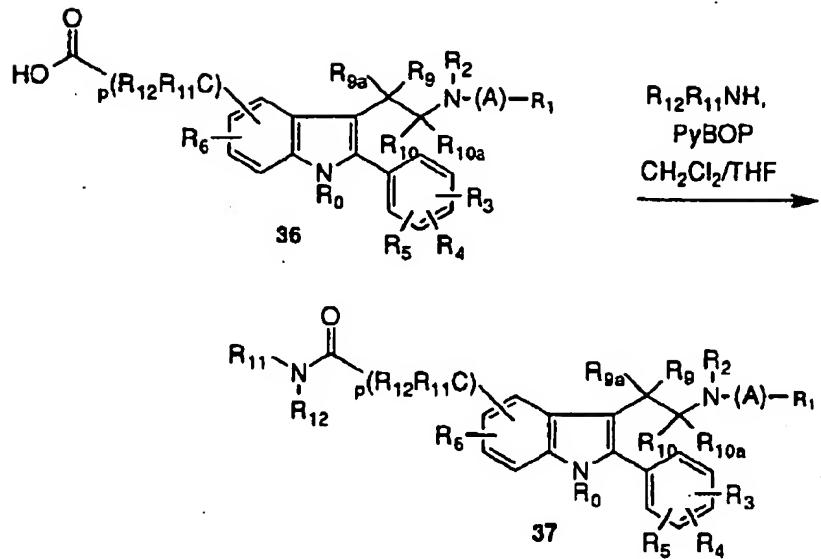
As shown in reaction Scheme L, amine (25) can be modified by treatment with an appropriate sulfonyl chloride of type (29) or sulfamyl chloride of type (30) with an amine base such as pyridine, triethylamine, diisopropylethylamine, *N*-methylmorpholine in an inert solvent such as methylene chloride, chloroform, dichloroethane or the like at a temperature of -20°-25°C for a period of 20 minutes to 2 hours to give the corresponding *N*-sulfonamide (31) or *N*-sulfamylamide (32) derivatives, respectively.

Scheme M

Reaction Scheme M

As shown in reaction Scheme M, the 2-aryltryptamine (33) can be modified by treatment with an epoxide such as (34) in an inert organic solvent such as methanol, ethanol, isopropanol, butanol, tert-butanol, or mixtures thereof at a temperature of 65°-110°C for a period of 8-20 hours to give the corresponding amino-alcohol derivative (35).

Scheme N



Reaction Scheme N

As shown in reaction Scheme N, amide derivatives of an acid-containing indole derivative such as (36) can be prepared by treatment with an appropriate amine ($R_{12}R_{11}NH$) and a suitable coupling agent such as benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate (PyBOP), benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC), 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or the like with or without 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) and a tertiary amine base such as N-methylmorpholine (NMM), triethylamine or the like in an inert organic solvent such as methylene chloride, chloroform, tetrahydrofuran, dimethylformamide, or mixtures thereof at or near room temperature for a period of 3-24 hours provides the corresponding amide derivative (37).

The compounds of the present invention are useful in the treatment of various sex-hormone related conditions in men and women. This utility is manifested in their ability to act as antagonists of the neuropeptide hormone GnRH as demonstrated by activity in the following *in vitro* assays.

Rat pituitary GnRH receptor binding assay:

Crude plasma membranes prepared from rat pituitary tissues were incubated in a Tris.HCl buffer (50 mM, PH. 7.5) containing bovine serum albumin (.1%), [I -125]D-t-Bu-Ser⁶-Pro⁹-ethyl amide-GnRH, and the desired concentration of a test compound. The assay mixtures were incubated at 4°C for 90-120 minutes followed by rapid filtration and repeated washings through a glass fiber filter. The radioactivity of membrane bound radioligands was determined in a gamma-counter. From this data, the IC₅₀ of the radioligand binding to GnRH receptors in the presence of test compound was estimated.

Inhibition of LH release assay:

Active compounds from the GnRH receptor binding assay were further evaluated with an *in vitro* LH release assay to confirm their antagonist activity (blocking GnRH-induced LH release).

1. Sample Preparation

The compounds to be assayed were dissolved and diluted in DMSO. The final concentration of DMSO in the incubation medium was 0.5%.

2. Assay

The Wistar male rats (150-200 grams) were obtained from Charles River Laboratories (Wilmington, MA). Rats were maintained at a constant temperature (25°C) on a 12-hr light, 12-hr dark cycle. Rat chow and water were available *ad libitum*. The animals were sacrificed by decapitation and pituitary glands were aseptically removed and placed in Hank's Balanced Salt Solution (HBSS) in a 50-mL polypropylene centrifuge tube. The collection tube was centrifuged for 5 min at 250 x g, and HBSS was removed by aspiration. Pituitary glands were transferred to a disposable petri plate and minced with a

scalpel. The minced tissue was then transferred to a 50-mL disposable centrifuge tube by suspending the tissue fragments in three successive 10-mL aliquots of HBSS containing 0.2% collagenase and 0.2% hyaluronidase. The cell dispersion was carried out in a water bath at 37°C with gentle stirring for 30 min. At the end of the incubation, the cells were aspirated 20 to 30 times with a pipet and the undigested pituitary fragments were allowed to settle for 3 to 5 min. The suspended cells were removed by aspiration, and then subjected to a 1200 x g centrifugation for 5 min. The cells were then resuspended in Culture medium. The undigested pituitary fragments were treated with 30 mL aliquots of the digestion enzymes as above for a total of 3 digestions with the collagenase/hyaluronidase mixture. The resulting cell suspensions were pooled, counted and diluted to a concentration of 3×10^5 cells/ml, and 1.0 ml of this suspension was placed in each well of a 24-well tray (Costar, Cambridge, MA). Cells were maintained in a humidified 5% CO₂-95% air atmosphere at 37°C for 3 to 4 days. The culture medium consisted of DMEM containing 0.37% NaHCO₃, 10% horse serum, 2.5% fetal bovine serum, 1% non-essential amino acids, 1% glutamine, and 0.1% gentamycin. On the day of an experiment, cells were washed three times 1 1/2 hrs prior to and two more times immediately before the start of the experiment with DMEM containing 0.37% NaHCO₃, 10% horse serum, 2.5% fetal bovine serum, 1% non-essential amino acids(100X), 1% glutamine(100X), 1% Penicillin/Streptomycin(10,000 Units of Penicillin and 10,000 micrograms of Streptomycin per ml), and 25 mM HEPES, pH 7.4. LH release was initiated by adding 1 ml of fresh medium containing test compounds in the presence of 2 nM GnRH to each well in duplicate. Incubation was carried out at 37°C for 3 hr. After incubation, medium was removed and centrifuged at 2,000 x g for 15 min to remove any cellular material. The supernatant fluid was removed and assayed for LH content with a double antibody RIA procedure using materials obtained from Dr. A. F. Parlow (Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA).

The compounds of formula I are useful in a number of areas affected by GnRH. They may be useful in sex-hormone related conditions, sex-hormone dependent cancers, benign prostatic hypertrophy or myoma of the uterus. Sex-hormone dependent cancers which may benefit from the administration of the compounds of this invention include prostatic cancer, uterine cancer, breast cancer and pituitary gonadotrope adenomas. Other sex-hormone dependent conditions which may benefit from the administration of the compounds of this invention include endometriosis, polycystic ovarian disease, uterine fibroids and precocious puberty. The compounds may also be used in combination with an angiotensin-converting enzyme inhibitor such as Enalapril or Captopril, an angiotensin II-receptor antagonist such as Losartan or a renin inhibitor for the treatment of uterine fibroids.

The compounds of the invention may also be useful for controlling pregnancy, as a contraceptive in both men and women; for *in vitro* fertilization, in the treatment of premenstrual syndrome, in the treatment of lupus erythematosis, in the treatment of hirsutism, in the treatment of irritable bowel syndrome and for the treatment of sleep disorders such as sleep apnea.

A further use of the compounds of this invention is as an adjunct to growth hormone therapy in growth hormone deficient children. The compounds may be administered with growth hormone or a compound which increases the endogenous production or release of growth hormone. Certain compounds have been developed which stimulate the release of endogenous growth hormone. Peptides which are known to stimulate the release of endogenous growth hormone include growth hormone releasing hormone, the growth hormone releasing peptides GHRP-6 and GHRP-1 (described in U.S. Patent No. 4,411,890, PCT Patent Pub. No. WO 89/07110, and PCT Patent Pub. No. WO 89/07111) and GHRP-2 (described in PCT Patent Pub. No. WO 93/04081), as well as hexarelin (*J. Endocrinol. Invest.*, 15(Suppl 4), 45 (1992)). Other compounds which stimulate the release of endogenous growth hormone are disclosed, for example, in the following: U.S.

Patent No. 3,239,345; U.S. Patent No. 4,036,979; U.S. Patent No. 4,411,890; U.S. Patent No. 5,206,235; U.S. Patent No. 5,283,241; U.S. Patent No. 5,284,841; U.S. Patent No. 5,310,737; U.S. Patent No. 5,317,017; U.S. Patent No. 5,374,721; U.S. Patent No. 5,430,144; U.S. Patent No. 5,434,261; U.S. Patent No. 5,438,136; EPO Patent Pub. No. 0,144,230; EPO Patent Pub. No. 0,513,974; PCT Patent Pub. No. WO 94/07486; PCT Patent Pub. No. WO 94/08583; PCT Patent Pub. No. WO 94/11012; PCT Patent Pub. No. WO 94/13696; PCT Patent Pub. No. WO 94/19367; PCT Patent Pub. No. WO 95/03289; PCT Patent Pub. No. WO 95/03290; PCT Patent Pub. No. WO 95/09633; PCT Patent Pub. No. WO 95/11029; PCT Patent Pub. No. WO 95/12598; PCT Patent Pub. No. WO 95/13069; PCT Patent Pub. No. WO 95/14666; PCT Patent Pub. No. WO 95/16675; PCT Patent Pub. No. WO 95/16692; PCT Patent Pub. No. WO 95/17422; PCT Patent Pub. No. WO 95/17423; Science, 260, 1640-1643 (June 11, 1993); Ann. Rep. Med. Chem., 28, 177-186 (1993); Bioorg. Med. Chem. Lett., 4(22), 2709-2714 (1994); and Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 7001-7005 (July 1995).

Representative preferred growth hormone secretagogues employed in the present combination include the following:

- 1) N-[1(R)-[(1,2-Dihydro-1-methanesulfonylspiro[3H-indole-3,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamide;
- 2) N-[1(R)-[(1,2-Dihydro-1-methanecarbonylspiro[3H-indole-3,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamide;
- 3) N-[1(R)-[(1,2-Dihydro-1-benzenesulfonylspiro[3H-indole-3,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamide;

- 4) N-[1(R)-[(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamide;
- 5) N-[1(R)-[(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydrospiro[isoquinolin-4,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-2-(indol-3-yl)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamide;
- 6) N-[1(R)-[(1,2-Dihydro-1-methanesulfonylspiro[3H-indole-3,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-2-(phenylmethoxy)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamide;
- 7) N-[1(R)-[(1,2-Dihydro-1-methanesulfonylspiro[3H-indole-3,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-2-(phenylmethoxy)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamide methanesulfonate;
- 8) N-[1(R)-[(1,2-Dihydro-1-methanesulfonylspiro[3H-indole-3,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-2-(2',6'-difluorophenylmethoxy)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamide;
- 9) N-[1(R)-[(1,2-Dihydro-1-methanesulfonyl-5-fluorospiro[3H-indole-3,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-2-(phenylmethoxy)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamide;
- 10) N-[1(S)-[(1,2-Dihydro-1-methanesulfonylspiro[3H-indole-3,4'-piperidin]-1'-yl) carbonyl]-2-(phenylmethylthio)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamide;
- 11) N-[1(R)-[(1,2-Dihydro-1-methanesulfonylspiro[3H-indole-3,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-3-phenylpropyl]-2-amino-2-methylpropanamide;
- 12) N-[1(R)-[(1,2-Dihydro-1-methanesulfonylspiro[3H-indole-3,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-3-cyclohexylpropyl]-2-amino-2-methylpropanamide;

- 13) N-[1(R)-[(1,2-Dihydro-1-methanesulfonylspiro[3H-indole-3,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-4-phenylbutyl]-2-amino-2-methylpropanamide;
- 14) N-[1(R)-[(1,2-Dihydro-1-methanesulfonylspiro[3H-indole-3,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamide;
- 15) N-[1(R)-[(1,2-Dihydro-1-methanesulfonyl-5-fluorospiro[3H-indole-3,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamide;
- 16) N-[1(R)-[(1,2-Dihydro-1-(2-ethoxycarbonyl)methylsulfonylspiro[3H-indole-3,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamide;
- 17) N-[1(R)-[(1,2-Dihydro-1,1-dioxospiro[3H-benzothiophene-3,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-2-(phenylmethoxyethyl]-2-amino-2-methylpropanamide;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The compounds of the invention may also be used in combination with bisphosphonates (bisphosphonic acids) and other agents, such as growth hormone secretagogues, e.g. MK-0677, for the treatment and the prevention of disturbances of calcium, phosphate and bone metabolism, in particular, for the prevention of bone loss during therapy with the GnRH antagonist, and in combination with estrogens, progestones and or androgens for the prevention or treatment of bone loss or hypogonadal symptoms such as hot flashes during therapy with the GnRH antagonist.

Bisphosphonates (bisphosphonic acids) are known to inhibit bone resorption and are useful for the treatment of bone lithiasis as disclosed in U.S. Patent 4,621,077 to Rosini, et al.

The literature discloses a variety of bisphosphonic acids which are useful in the treatment and prevention of diseases involving bone resorption. Representative examples may be found in the following: U.S. Patent No. 3,251,907; U.S. Patent No. 3,422,137; U.S. Patent No. 3,584,125; U.S. Patent No. 3,940,436; U.S. Patent No. 3,944,599; U.S. Patent No. 3,962,432; U.S. Patent No. 4,054,598; U.S. Patent No. 4,267,108; U.S. Patent No. 4,327,039; U.S. Patent No. 4,407,761; U.S. Patent No. 4,578,376; U.S. Patent No. 4,621,077; U.S. Patent No. 4,624,947; U.S. Patent No. 4,746,654; U.S. Patent No. 4,761,406; U.S. Patent No. 4,922,007; U.S. Patent No. 4,942,157; U.S. Patent No. 5,227,506; U.S. Patent No. 5,270,365; EPO Patent Pub. No. 0,252,504; and J. Org. Chem., 36, 3843 (1971).

The preparation of bisphosphonic acids and halo-bisphosphonic acids is well known in the art. Representative examples may be found in the above mentioned references which disclose the compounds as being useful for the treatment of disturbances of calcium or phosphate metabolism, in particular, as inhibitors of bone resorption.

Preferred bisphosphonates are selected from the group of the following compounds: alendronic acid, etidrononic acid, clodronic acid, pamidronic acid, tiludronic acid, risedronic acid, 6-amino-1-hydroxy-hexylidene-bisphosphonic acid, and 1-hydroxy-3(methylpentylamino)-propylidene-bisphosphonic acid; or any pharmaceutically acceptable salt thereof. A particularly preferred bisphosphonate is alendronate (alendronate), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. An especially preferred bisphosphonate is alendronate sodium, including alendronate sodium trihydrate. Alendronate sodium has received regulatory approval for marketing in the United States under the trademark FOSAMAX®.

Additionally, a compound of the present invention may be co-administered with a 5 α -reductase 2 inhibitor, such as finasteride or epristeride; a 5 α -reductase 1 inhibitor such as 4,7 β -dimethyl-4-aza-5 α -cholestan-3-one, 3-oxo-4-aza-4,7 β -dimethyl-16 β -(4-chlorophenoxy)-5 α -androstane, and 3-oxo-4-aza-4,7 β -dimethyl-16 β -(phenoxy)-5 α -androstane as disclosed in WO 93/23420 and WO 95/11254; dual

inhibitors of 5 α -reductase 1 and 5 α -reductase 2 such as 3-oxo-4-aza-17 β -(2,5-trifluoromethylphenyl-carbamoyl)-5 α -androstane as disclosed in WO 95/07927; antiandrogens such as flutamide, casodex and cyproterone acetate, and alpha-1 blockers such as prazosin, terazosin, doxazosin, tamsulosin, and alfuzosin.

Further, a compound of the present invention may be used in combination with growth hormone, growth hormone releasing hormone or growth hormone secretagogues, to delay puberty in growth hormone deficient children, which will allow them to continue to gain height before fusion of the epiphyses and cessation of growth at puberty.

For combination treatment with more than one active agent, where the active agents are in separate dosage formulations, the active agents may be administered separately or in conjunction. In addition, the administration of one element may be prior to, concurrent to, or subsequent to the administration of the other agent.

The pharmaceutical compositions containing the active ingredient may be in a form suitable for oral use, for example, as tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsions, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients may be for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example starch, gelatin or acacia, and lubricating agents, for example, magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the

gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate may be employed. They may also be coated by the technique described in the U.S. Patent 4,256,108; 4,166,452; and 4,265,874 to form osmotic therapeutic tablets for control release.

Formulations for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Aqueous suspensions contain the active material in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients are suspending agents, for example sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents may be a naturally-occurring phosphatide, for example lecithin, or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids, for example polyoxyethylene stearate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethylene-oxyacetol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives, for example ethyl, or n-propyl, p-hydroxybenzoate, one or more coloring agents, one or more flavoring agents, and one or more sweetening agents, such as sucrose, saccharin or aspartame.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil, for example arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent, for example beeswax,

hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set forth above, and flavoring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, for example sweetening, flavoring and coloring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of an oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, for example olive oil or arachis oil, or a mineral oil, for example liquid paraffin or mixtures of these. Suitable emulsifying agents may be naturally-occurring phosphatides, for example soy beans, lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example sorbitan monooleate, and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening and flavouring agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, a preservative and flavoring and coloring agents.

The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleagenous suspension. This suspension may be formulated according to the known art using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents which have been mentioned above. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butane diol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In

addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

Compounds of Formula I may also be administered in the form of a suppositories for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials are cocoa butter and polyethylene glycols.

For topical use, creams, ointments, jellies, solutions or suspensions, etc., containing the compound of Formula I are employed. (For purposes of this application, topical application shall include mouth washes and gargles.)

The compounds for the present invention can be administered in intranasal form via topical use of suitable intranasal vehicles, or via transdermal routes, using those forms of transdermal skin patches well known to those of ordinary skill in the art. To be administered in the form of a transdermal delivery system, the dosage administration will, of course, be continuous rather than intermittent throughout the dosage regimen. Compounds of the present invention may also be delivered as a suppository employing bases such as cocoa butter, glycerinated gelatin, hydrogenated vegetable oils, mixtures of polyethylene glycols of various molecular weights and fatty acid esters of polyethylene glycol.

The dosage regimen utilizing the compounds of the present invention is selected in accordance with a variety of factors including type, species, age, weight, sex and medical condition of the patient; the severity of the condition to be treated; the route of administration; the renal and hepatic function of the patient; and the particular compound thereof employed. A physician or veterinarian of ordinary skill can readily determine and prescribe the effective amount of the drug required to prevent, counter, arrest or reverse the progress of the condition. Optimal precision in achieving

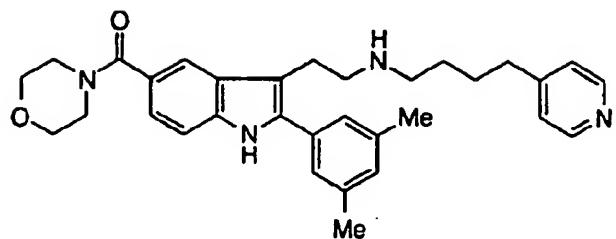
concentration of drug within the range that yields efficacy without toxicity requires a regimen based on the kinetics of the drug's availability to target sites. This involves a consideration of the distribution, equilibrium, and elimination of a drug. Preferably, doses of the compound of structural formula I useful in the method of the present invention range from 0.01 to 1000 mg per adult human per day. Most preferably, dosages range from 0.1 to 500 mg/day. For oral administration, the compositions are preferably provided in the form of tablets containing 0.01 to 1000 milligrams of the active ingredient, particularly 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100 and 500 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient to be treated. An effective amount of the drug is ordinarily supplied at a dosage level of from about 0.0002 mg/kg to about 50 mg/kg of body weight per day. The range is more particularly from about 0.001 mg/kg to 1 mg/kg of body weight per day.

Advantageously, the active agent of the present invention may be administered in a single daily dose, or the total daily dosage may be administered in dividend doses of two, three or four times daily.

The amount of active ingredient that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration.

It will be understood, however, that the specific dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, route of administration, rate of excretion, drug combination and the severity of the particular disease undergoing therapy.

The following examples illustrate the preparation of some of the compounds of the invention and are not to be construed as limiting the invention disclosed herein.

EXAMPLE 1

[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[2-(4-pyridin-4-ylbutylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl]morpholin-4-ylmethanone

Step 1A 3-(2-aminoethyl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indole-5-carboxylic acid ethyl ester

A mixture of 7.60 g (50 mmol) of 4-hydrazinobenzoic acid, 10.55 g (50 mmol) of 3-chloropropyl 3,5-dimethylphenyl ketone, and 200 mL of absolute ethanol was stirred under nitrogen and heated to reflux. After 12 hours, the mixture was cooled and filtered. The solid on the filter was washed with additional small volumes of ethanol. The filtrate was treated with 4 mL of concentrated sulfuric acid and stirred at reflux under nitrogen for 4 days. The cooled mixture was stirred in an ice bath as a solution of sodium ethoxide (21% w/w in ethanol) was added dropwise until the mixture was basic by pH paper. The mixture was filtered and concentrated *in vacuo* at 30 °C. The residue was partitioned between diethyl ether and water, with some saturated aqueous sodium chloride solution added to assist in separation of the layers. The aqueous phase was washed with an additional 100 mL of ether. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residual gum was purified by flash chromatography on silica gel (elution with 97:3:0.3 and then 95:5:0.5 methylene chloride:methanol:ammonium hydroxide) to give

the title compound (4.8g). 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) was consistent with the assigned structure. Mass spectrum (PB-NH₃/Cl): m/e = 337 (M + H).

Step 1B 2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[2-[4-(pyridin-4-yl)butylamino]ethyl]-1H-indole-5-carboxylic acid ethyl ester

To a dry flask were added 5.0 g (14.9 mmol) of 3-(2-aminoethyl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indole-5-carboxylic acid ethyl ester, 1.98 g (13.5 mmol) of 4-(pyridin-4-yl)butyraldehyde (diluted with 0.5 mL of CDCl_3), 8.12 g (67.7 mmol) of anhydrous magnesium sulfate, and a magnetic stirring bar. The flask was purged with nitrogen, cooled to -10 °C, and stirred as 11.5 mL of dry CDCl_3 was introduced gradually by syringe. The mixture was stirred under nitrogen for about 20 minutes. Next, the septum was removed, and 670 mg (17.6 mmol) of sodium borohydride was added rapidly. The septum was immediately replaced, and the system was again purged with nitrogen. The mixture was stirred under nitrogen at about -5 °C as 10 mL of dry methanol was added gradually by syringe. After a few minutes at this temperature, the reaction was removed from the cooling bath and partitioned between 80 mL of ethyl acetate and 100 mL of water. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (elution with a gradient of 4-9% methanol in methylene chloride; repeated using 5-15% methanol in methylene chloride) to give the title compound (3.19 g). 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) was consistent with the assigned structure. Mass spectrum (PB-NH₃/Cl): m/e = 470.4 (M + H). An additional 1.91 g of less pure material was also isolated.

Step 1C 3-[2-[benzyloxycarbonyl]-4-(pyridin-4-yl)butylaminoethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indole-5-carboxylic acid ethyl ester

A solution of 3.19 g (6.83 mmol) of 2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[2-[4-(pyridin-4-yl)butylamino]ethyl]-1H-indole-5-

carboxylic acid ethyl ester in 25 mL of dry methylene chloride was stirred under nitrogen and cooled to -78 °C in a dry ice-acetone bath as 2.38 mL (1.76 g, 13.7 mmol) of *N,N*-diisopropylethylamine was added, followed by gradual addition of 3.4 mL (4.06 g; 23.7 mmol) of benzyl chloroformate by syringe, in portions. After about 2.5 hours, the solution was removed from the cooling bath and allowed to warm to room temperature. It was then partitioned between ethyl acetate and 5% aqueous potassium bisulfate solution. The organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (elution with a gradient of 0.5-10% methanol in methylene chloride) afforded a quantitative yield of the product as a yellow foam. 500 MHz ¹H NMR was complex, owing to the existence of rotamers, but was consistent with the assigned structure. Mass spectrum (PB-NH₃/Cl): m/e = 604.3 (M + H).

Step 1D 3-[2-[benzyloxycarbonyl]-[4-(pyridin-4-yl)butyl]amino]ethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indole-5-carboxylic acid hydrochloride

A solution of 4.11 g (6.83 mmol) of 3-[2-[benzyloxycarbonyl]-[4-(pyridin-4-yl)butyl]amino]ethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indole-5-carboxylic acid ethyl ester in 161 mL (80.5 mmol) of 0.50 N KOH in methanol was stirred at about 60 °C as 19 mL of water was added gradually. Stirring was continued at reflux overnight. The cooled mixture was concentrated *in vacuo* to give a yellow solid, which was partitioned between 250 mL of a 1:1 ethyl acetate-tetrahydrofuran mixture and 250 mL of 0.5 N HCl. The organic phase was washed twice with 0.5 N HCl, then dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting solid was triturated with diethyl ether and collected on a filter to give (after drying) 3.46 g of yellow solid, mp 133.5-137.5 °C; homogeneous by TLC (95:5:0.5 CH₂Cl₂-MeOH-AcOH). 500 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) was consistent with the assigned structure. Mass spectrum (ESI): m/e = 576.4 (M + H)⁺

Step 1E [2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-(morpholine-4-carbonyl)-1H-indol-3-yl]ethyl]-[4-pyridin-4-ylbutyl]carbamic acid benzyl ester

A mixture of 100 mg (0.163 mmol) of 3-[2-(benzyloxycarbonyl)-[4-(pyridin-4-yl)butyl]amino] ethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indole-5-carboxylic acid hydrochloride 101.7 mg (0.196 mmol) of PyBOP reagent, 0.085 mL (85.2 mg, 0.978 mmol) of morpholine, and 1 mL of dry methylene chloride was stirred under nitrogen at room temperature in a stoppered flask. After 5 days, the solution was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (gradient elution with 1-4% MeOH in CH₂Cl₂) afforded a quantitative yield of the title compound as a yellow gum; homogeneous by TLC in 95:5 CH₂Cl₂-MeOH. 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) was complex, owing to rotamers, but was consistent with the assigned structure. Mass spectrum (ESI): m/e = 645.6 (M + H).

Step 1F [2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[2-(4-pyridin-4-ylbutylamino)-ethyl]-1H-indol-5-yl]morpholin-4-ylmethanone

A mixture of 113 mg (0.175 mmol) of [2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-(morpholine-4-carbonyl)-1H-indol-3-yl]ethyl]-[4-pyridin-4-ylbutyl]carbamic acid benzyl ester, 50 mg of 20% palladium hydroxide on carbon, and 10 mL of 2-methoxyethanol was shaken with hydrogen (approx. 50 psig) in a pressure vessel for 2.5 hours. The catalyst was removed by filtration through Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (gradient elution from 99:1:0.1 to 94:6:0.6 CH₂Cl₂-MeOH-concd. NH₄OH) yielded 53.2 mg (60%) of a white, stiff foam; homogeneous by TLC in 95:5:0.5 CH₂Cl₂-MeOH-concd. NH₄OH. 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) was consistent with the assigned structure. Mass spectrum (ESI): m/e = 511.5 (M + H).

PREPARATION OF SYNTHETIC INTERMEDIATESStep A: 4-(4-pyridyl)-3-pentyn-1-ol

4-Bromopyridine hydrochloride salt (5.5 g) was dissolved in a solvent mixture comprising triethylamine (50 mL) and water (10 mL). Anhydrous lithium chloride (100 mg), copper (I) bromide powder (100 mg) and but-3-yn-1-ol (2.17g) was added to the pyridine salt and the mixture stirred as an active nitrogen gas stream passed gently through the solution for approximately 15 minutes after which time tetrakis(triphenylphosphine)palladium (250 mg) was added. The reaction mixture was heated to reflux under a nitrogen atmosphere and maintained at reflux for 2.5h after which heating was stopped and the reaction allowed to cool to room temperature. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue treated with 3 M sodium hydroxide, extracted with chloroform and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate) gave the title compound (3.74 g).

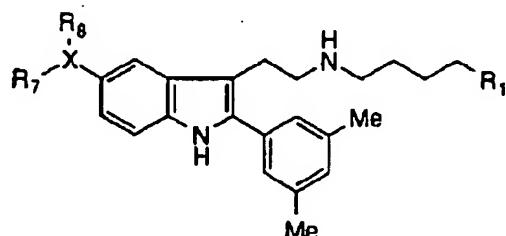
Step B: 4-(4-pyridyl)-butan-1-ol

4-(4-Pyridyl)-3-butyne-1-ol (3.5g) was dissolved in methanol (100 mL) in a Parr hydrogenation bottle and platinum (IV) oxide [Adams' Catalyst] (0.3g) was added. The Parr bottle was placed on a Parr hydrogenation apparatus and the solution hydrogenated at 40 psi for 2.5h after which time the starting material had been judged to be consumed by TLC. The spent catalyst was removed by filtration through a Celite pad and the pad carefully washed with more methanol. The combined filtrates were evaporated under reduced pressure on a rotary evaporator and the oily residues then subjected to column chromatography on a short silica column using neat ethyl acetate as the eluant to provide the title compound (3.0 g).

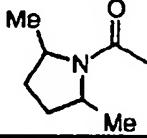
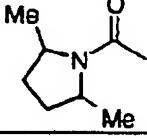
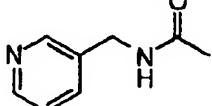
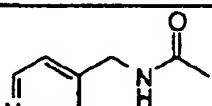
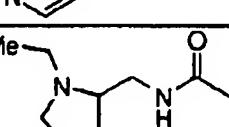
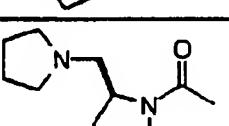
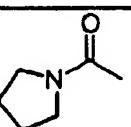
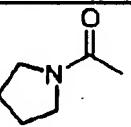
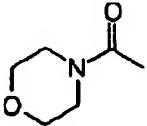
Step C: 4-(pyridin-4-yl)butyraldehyde

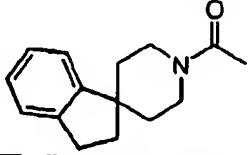
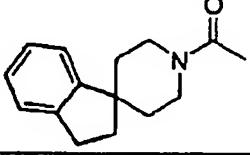
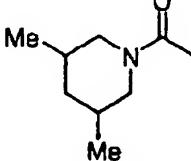
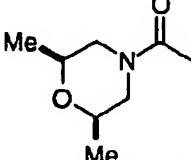
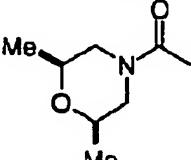
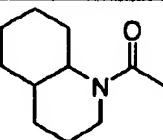
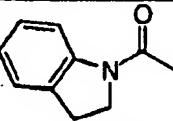
Oxalyl chloride (1.45 mL of a 2M solution in dry methylene chloride) was placed in an oven-dried flask and cooled to -78°C using a dry ice and acetone cooling bath and a solution of DMSO (0.413 mL) in dry methylene chloride (1 mL) added drop by drop to the oxalyl chloride over 3 minutes and stirred for a further 3 minutes. A solution of 4-(4-pyridyl)-butan-1-ol (400 mg) in dry methylene chloride (5 mL) was added to the reaction flask over approx. 3 minutes and the reaction stirred for 15 minutes. Anhydrous triethylamine (2.03 mL) was added and the reaction mixture stirred for another 2 hours during which time the cold bath had warmed up to room temperature. The reaction was quenched by the addition of saturated brine and then partitioned with methylene chloride. The aqueous layer was discarded and the methylene chloride extract dried over anhydrous sodium sulfate powder, filtered and evaporated under reduced pressure to leave an oily residue. The product was isolated by column chromatography on silica gel using ethyl acetate as eluant (301 mg).

Following a procedure similar to that described in EXAMPLE 1, the following compounds were prepared:

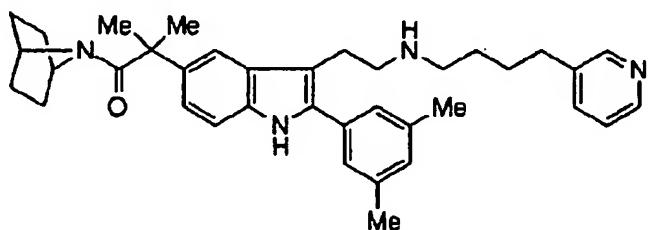


Example #	X-R7,R8	R1	m/e

1A		4-pyridyl	523 (M + H)
1B		3-pyridyl	523 (M + H)
1C		4-pyridyl	532 (M + H)
1D		4-pyridyl	532 (M + H)
1E		4-pyridyl	552 (M + H)
1F		4-pyridyl	578 (M + H)
1G		3-pyridyl	495 (M + H)
1H		4-pyridyl	495 (M + H)
1I		3-pyridyl	511 (M + H)

1J		3-pyridyl	611 (M + H)
1K		4-pyridyl	611 (M + H)
1L		3-pyridyl	537 (M + H)
1M		4-pyridyl	539 (M + H)
1N		3-pyridyl	539 (M + H)
1O		4-pyridyl	563 (M + H)
1P		4-pyridyl	543 (M + H)

1Q		4-pyridyl	537 (M + H)
1R		4-pyridyl	521 (M + H)
1S		4-pyridyl	557 (M + H)

EXAMPLE 2

1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[2-[4-(4-pyridin-3-yl)butylaminoethyl]-1H-indol-5-yl]-2-methylpropan-1-one dihydrochloride

Step 2A 2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[2-[4-(pyridin-3-yl)butylaminoethyl]-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionic acid ethyl ester

A dry flask containing 3.00 g (7.93 mmol) of 2-[3-(2-aminoethyl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionic acid ethyl ester (prepared essentially as described in EXAMPLE 1 from

ethyl 2-(4-hydrazinophenyl)-2-methylpropionate), 4.76 g (39.7 mmol) of anhydrous magnesium sulfate, and a magnetic stirring bar was fitted with a septum and needle adapter leading to a Firestone valve. The flask was thoroughly purged with nitrogen, and the mixture was cooled in an ice-methanol bath at -10 to -5 °C and stirred vigorously as a solution of 1.32 g (8.88 mmol) of 4-(pyridin-3-yl)butyraldehyde in 15 mL of dry CDCl_3 was added gradually by syringe over 10-15 minutes. The resulting mixture was stirred under nitrogen at -10 to -5 °C for 40-45 minutes. Then the septum was removed just long enough to add 390 mg (10.3 mmol) of sodium borohydride. The mixture was stirred under nitrogen at -10 to -5 °C as 10 mL of dry methanol was added dropwise by syringe over several minutes. After 30 minutes, the mixture was removed from the cooling bath and partitioned between 90 mL of ethyl acetate and 90 mL of water. The organic layer was washed with 2×30 mL of brine, then dried over anhydrous sodium sulfate. The filtered solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was flash chromatographed of silica gel (gradient elution with 0-10% methanol in methylene chloride). Fractions containing product and a small amount of unreacted starting material were combined and concentrated to give 3.00 g of light beige, stiff foam, used directly in the next step without further purification or characterization.

Step 2B 2-[3-[2-[benzyloxycarbonyl]-4-(pyridin-3-yl)butyl]aminoethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl-2-methylpropionic acid ethyl ester

A solution of 3.00 g (max. 5.86 mmol) of crude 2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[2-[4-(pyridin-3-yl)butylamino]ethyl]-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionic acid ethyl ester in 30 mL of dry methylene chloride was stirred under nitrogen with cooling in a dry-ice-acetone bath. To this solution was added by syringe 1.106 mL (820 mg, 6.36 mmol) of *N,N*-diisopropylethylamine. Then 0.956 mL (1.14 g, 6.36 mmol) of benzyl chloroformate was added dropwise by syringe over 5-10 minutes. After 20 minutes, the solution was removed from the cooling bath and allowed to warm to room temperature. After 2 hours, the

solution was diluted with 50 mL of methylene chloride, transferred to a separatory funnel, and shaken with 80 mL of water. The organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography of the residual gum on silica gel (gradient elution with 0.2-2% methanol in methylene chloride) gave 2.81 g (55% overall for Steps 1 and 2) of pale, golden-yellow gum; virtually homogeneous by TLC in 95:5 CH₂Cl₂-MeOH. 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) was complex, owing to rotamers, but appeared to be consistent with the assigned structure. Mass spectrum (ESI): m/e = 646 (M + H).

Step 2C 2-[3-[2-[benzyloxycarbonyl]-4-(pyridin-3-yl)butyl]amino]ethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl-2-methylpropionic acid

A mixture of 2.78 g (4.30 mmol) of 2-[3-[2-[benzyloxycarbonyl]-4-(pyridin-3-yl)butyl]amino]ethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionic acid ethyl ester in 43.0 mL (21.5 mmol) of 0.5 M potassium hydroxide in methanol and 25 mL of tetrahydrofuran was stirred under nitrogen and heated to reflux. To the resulting solution was gradually added 18 mL of water, and the solution was maintained at reflux for 39 hours. It was then cooled and concentrated to small volume, accompanied by precipitation. The mixture was treated with 10.75 mL (21.5 mmol) of 2 N hydrochloric acid and agitated for a few minutes. The solid was collected on a filter and washed thoroughly with water. After suction-drying under nitrogen, the solid was triturated and washed with diethyl ether and vacuum-dried to yield 2.43 g (92%) of cream-colored powder, mp 152-154 °C (partial dec.); homogeneous by TLC in 90:10 CH₂Cl₂-MeOH. 500 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) was consistent with the assigned structure. Mass spectrum (ESI): m/e = 618 (M + H).

Step 2D [2-[5-[2-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-1,1-dimethyl-2-oxoethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl]-4-(pyridin-3-yl)butylcarbamic acid benzyl ester

A mixture of 92.7 mg (0.15 mmol) of 2-[3-[2-(benzyloxycarbonyl)-4-(pyridin-3-yl)butyl]amino]ethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1*H*-indol-5-yl]-2-methylpropionic acid, 80.2 mg (0.6 mmol) of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane hydrochloride, 83.2 mg (0.16 mmol) of PyBOP reagent, 0.107 mL (77.8 mg; 0.77 mmol) of triethylamine, and 0.75 mL of dry methylene chloride was stirred at room temperature in a stoppered flask for 48 hours. The solution was then partitioned between 10 mL of ethyl acetate and 10 mL of 0.5 N hydrochloric acid. The organic phase was washed with 10 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and then with 5 mL of saturated aqueous sodium chloride solution. The ethyl acetate phase was then dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated *in vacuo* at room temperature. The residue was purified by preparative TLC on 6 Analtech tapered silica gel plates (20 x 20 cm), which were developed in 95:5 CH₂Cl₂-MeOH. The product band from each plate was isolated, combined, and extracted with 95:5 CH₂Cl₂-MeOH. Concentration of the extracts *in vacuo* yielded 85.9 mg (82%) of a very pale yellow glass; virtually homogeneous by TLC in 95:5 CH₂Cl₂-MeOH. 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) was complex, owing to rotamers, but was consistent with the assigned structure. Mass spectrum (ESI): m/e = 697.6 (M + H).

Step 2E 1-[7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl]-2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[2-(4-(pyridin-3-yl)butylamino)ethyl]-1*H*-indol-5-yl]-2-methylpropan-1-one

A mixture of 80.2 mg (0.115 mmol) of [2-[5-[2-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-1,1-dimethyl-2-oxoethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1*H*-indol-3-yl]ethyl]-[4-(pyridin-3-yl)butyl]carbamic acid benzyl ester, 40 mg of 10% palladium on carbon, 4 mL of absolute ethanol, and 4 mL of ethyl acetate was shaken with hydrogen (46 psig) in a pressure vessel for 6 hours. The catalyst was removed by filtration through Celite under nitrogen, and the filtrate was concentrated *in vacuo* at room temperature. The residue was purified by preparative TLC on 4 Analtech tapered silica gel plates (20 x 20 cm), which were developed in 92.5:7.5:0.75 CH₂Cl₂-MeOH-concentrated NH₄OH. The

product band from each plate was isolated, combined, and extracted with 92.5:7.5:0.75 CH₂Cl₂-MeOH-concentrated NH₄OH. Concentration of the extracts *in vacuo* yielded 53.8 mg (81%) of a pale yellow, stiff gum or glass; essentially homogeneous by TLC in 92.5:7.5:0.75 CH₂Cl₂-MeOH-concentrated NH₄OH. 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) was consistent with the assigned structure. Mass spectrum (ESI): m/e = 563.5 (M + H).

Step 2F 1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[2-[4-(pyridin-3-yl)butylaminoethyl]-1H-indol-5-yl]-2-methylpropan-1-one dihydrochloride

A solution of 42.8 mg (0.0760 mmol) of 1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[2-[4-(pyridin-3-yl)butylaminoethyl]-1H-indol-5-yl]-2-methylpropan-1-one in 1.5 mL of methanol was treated with 0.152 mL (0.304 mmol) of 2 N hydrochloric acid. The solution was agitated and allowed to stand briefly before being filtered. The filtrate was evaporated to dryness under nitrogen, and the residue was triturated with diethyl ether. The resulting solid was collected on a filter, washed with additional ether, and dried to yield 46.5 mg (96%) of light golden-tan powder, mp >160 °C (gradual; preliminary softening). 500 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) was consistent with the assigned structure.

PREPARATION OF SYNTHETIC INTERMEDIATES

Step A: Ethyl (+/-)-2-(4-nitrophenyl)propionate

To a solution of 9.76 g (50 mmol) of (+/-)-2-(4-nitrophenyl)propionic acid in 150 mL of absolute ethanol was added 3.0 mL of concentrated sulfuric acid. The resulting solution was stirred at reflux under nitrogen. After 6 hours, the solution was cooled and stirred vigorously as 250 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution was added gradually (Caution: foaming). The mixture was then partitioned between 750 mL of ethyl acetate and 500 mL of water.

The organic layer was washed with 100 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and then with 100 mL of saturated aqueous sodium chloride solution. The organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to give 10.86 g (97%) of an oil; homogeneous by TLC in 9:1 hexane-ethyl acetate. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) was consistent with the assigned structure.

Step B: Ethyl 2-methyl-2-(4-nitrophenyl)propionate

A suspension of 924 (23 mmol) of sodium hydride (60% in oil) in 21 mL of dry *N,N*-dimethylformamide was stirred under nitrogen in an ice bath as a solution of 4.68 g (21 mmol) of ethyl (+/-)-2-(4-nitrophenyl)propionate in 20.5 mL of dry *N,N*-dimethylformamide was added gradually over about 10 minutes. An intense violet color developed during the addition. The mixture was then allowed to warm to room temperature. After about 1 hour, the mixture was again cooled in an ice bath as a solution of 1.44 mL (3.28 g; 23 mmol) of methyl iodide in 5 mL of dry *N,N*-dimethylformamide was added dropwise by syringe over about 10 minutes, while maintaining the internal temperature at 10-15 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature, and the color changed to brown. After 1 hour, an additional 187 mL (426 mg, 3 mmol) of iodomethane was added. By the next day, the mixture consisted of a suspension of some grayish solid in a golden liquid. It was stirred vigorously and quenched by gradual addition of 10 mL of 5% aqueous potassium bisulfate solution. The mixture was partitioned between 400 mL of diethyl ether and 400 mL of water. The organic layer was washed with an additional 3 x 400 mL of water and then with 50 mL of saturated aqueous sodium chloride solution. The organic phase was then dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography of the residue on silica gel (elution with 19:1 hexane-ethyl acetate) yielded 4.31 g (87%) of an oil; homogeneous by TLC in 9:1 hexane-ethyl acetate. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) was consistent with the assigned structure.

Step C: Ethyl 2-(4-Aminophenyl)-2-methylpropionate

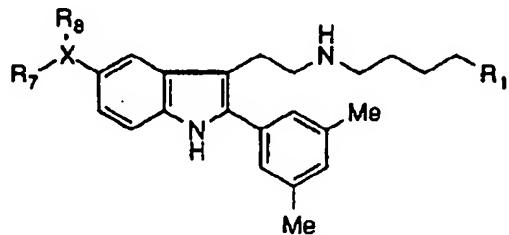
A mixture of 4.27 g (18 mmol) of ethyl 2-methyl-2-(4-nitrophenyl)propionate, 200 mg of 10% palladium on carbon, and 120 mL of absolute ethanol was shaken with hydrogen (initial hydrogen pressure 47 psig) in a pressure vessel for 2 hours. The catalyst was removed by filtration through Celite under nitrogen, and the filter cake was washed with additional ethanol. Concentration of the filtrate *in vacuo* at up to 50 °C gave 3.74 g (100%) of an oil; homogeneous by TLC in 4:1 hexane-EtOAc. 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) was consistent with the assigned structure. Mass spectrum (ESI): m/e = 208 (M + H).

Step D: Ethyl 2-(4-hydrazinophenyl)-2-methylpropionate

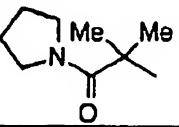
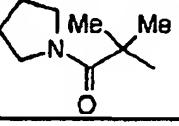
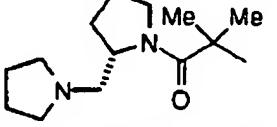
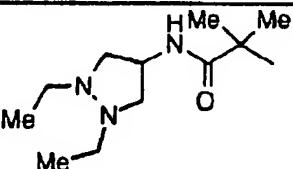
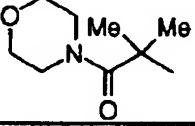
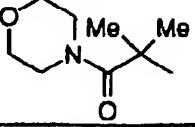
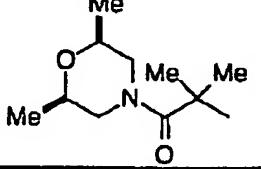
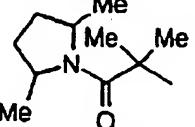
A solution of 3.725 g (18 mmol) of ethyl 2-(4-aminophenyl)-2-methylpropionate in 18 mL of concentrated hydrochloric acid was stirred at -10 to -5 °C in an ice-acetone bath as a solution of 1.29 g (18.7 mmol) of sodium nitrite in 7.5 mL of water was added dropwise over about 15 minutes. Stirring was continued at this temperature for an additional 30 minutes. Next, a small amount of insoluble solid was removed by filtration into a cold receiving flask. The filtrate was then added dropwise over 10-15 minutes to a solution of 20.3 g (90 mmol) of stannous chloride dihydrate in 14.5 mL of concentrated hydrochloric acid stirred under nitrogen in an ice-acetone bath. The addition was carried out at such a rate that the internal temperature remained at about -5 °C. A gummy material separated during the addition. After completion of the addition, stirring was continued at -10 to -5 °C for 1 hour. The aqueous phase was decanted, and the residual gum was dissolved in 250 mL of ethyl acetate. The ethyl acetate solution was treated cautiously with 250 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and shaken in a separatory funnel. The ethyl acetate layer was washed with 50 mL of saturated aqueous sodium chloride solution. The entire mixture was filtered before separation of the phases. The ethyl acetate phase was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* at room temperature to yield 2.59 g (65%) of an oil. 500 MHz ¹H NMR

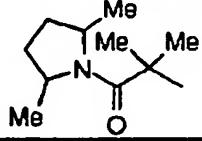
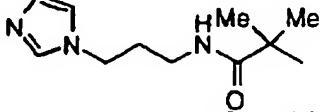
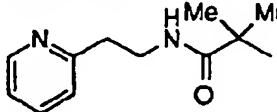
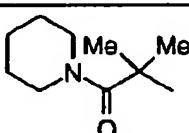
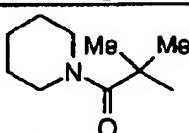
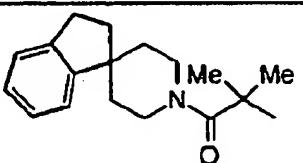
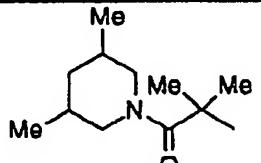
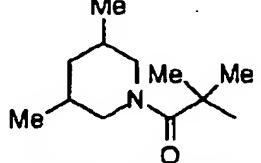
(CDCl₃) was consistent with the assigned structure and indicated that only minor impurities were present.

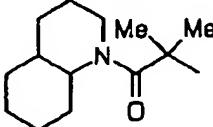
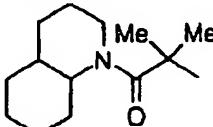
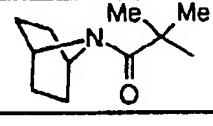
Following a procedure similar to that described in EXAMPLE 2, the following compounds were prepared:

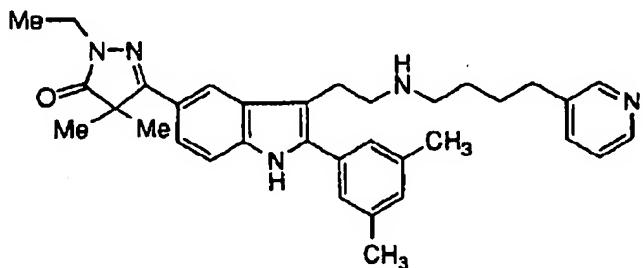


Example #	X-R7,R8	R1	m/e
2A		4-pyridyl	574 (M + H)
2B		4-pyridyl	574 (M + H)
2C		4-pyridyl	574 (M + H)
2D		4-pyridyl	594 (M + H)

2E		4-pyridyl	537 (M + H)
2F		3-pyridyl	537 (M + H)
2G		4-pyridyl	620 (M + H)
2H		4-pyridyl	609 (M + H)
2I		3-pyridyl	553 (M + H)
2J		4-pyridyl	553 (M + H)
2K		3-pyridyl	581 (M + H)
2M		3-pyridyl	565 (M + H)

2N		4-pyridyl	565 (M + H)
2O		4-pyridyl	591 (M + H)
2P		4-pyridyl	588 (M + H)
2Q		3-pyridyl	551 (M + H)
2Q		4-pyridyl	551 (M + H)
2S		3-pyridyl	653 (M + H)
2T		3-pyridyl	579 (M + H)
2U		4-pyridyl	579 (M + H)

2V		3-pyridyl	605 (M + H)
2V		4-pyridyl	605 (M + H)
2W		4-pyridyl	563 (M + H)

EXAMPLE 3.1

5-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[2-[4-(pyridin-3-yl)butylaminoethyl]-1H-indol-5-yl]-2-ethyl-4,4-dimethyl-2,4-dihydropyrazol-3-one

Step 3.1A 2-ethyl-4,4-dimethyl-5-(4-nitrophenyl)-2,4-dihydropyrazol-3-one

A mixture of 1.00 g (4 mmol) of 2,2-dimethyl-3-(4-nitrophenyl)-3-oxopropionic acid methyl ester (Yang, C.-Y.; Wnek, G. E., *Polymer*, 1992, 33, 4191-4196), 3.00 g (20 mmol) of ethylhydrazine oxalate, 8 mL of 2-methoxyethanol, and 4 mL of glacial acetic acid was stirred under nitrogen at gentle reflux for 24 hours.

The cooled solution was concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The ethyl acetate phase was washed with additional water and then with saturated aqueous sodium chloride solution. The organic solution was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to give 703 mg (67%) of light yellow crystals, mp 121-122 °C; homogeneous by TLC in 2:1 hexane-EtOAc. 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) was consistent with the assigned structure. Mass spectrum (PB-NH₃/CI): m/e = 232.1 (M - Et), 265.1 (M + H).

Step 3.1B 5-(4-aminophenyl)-2-ethyl-4,4-dimethyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-one

Hydrogenation of 2-ethyl-4,4-dimethyl-5-(4-nitrophenyl)-2,4-dihydropyrazol-3-one according to the procedure of Example 3.2 Step E afforded a quantitative yield of light yellow-tan solid, mp 118-120.5 °C; homogeneous by TLC in 1:1 hexane-EtOAc and 98:2 CH₂Cl₂-MeOH. 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) was consistent with the assigned structure. Mass spectrum (ESI): m/e = 232.1 (M + H).

Step 3.1C 2-ethyl-5-(4-hydrazinophenyl)-4,4-dimethyl-2,4-dihydropyrazol-3-one

This material was prepared from 5-(4-aminophenyl)-2-ethyl-4,4-dimethyl-2,4-dihydropyrazol-3-one according to the procedure of Example 2 REACTION INTERMEDIATES, Step D, except that the entire reaction mixture from the stannous chloride reduction was stirred in an ice bath and treated cautiously with excess saturated sodium carbonate solution (CAUTION: foaming), resulting in precipitation. This material was transferred to a separatory funnel and shaken with 2:1 Et₂O-CH₂Cl₂. The mixture was filtered before separation of the phases. The aqueous phase was extracted further with several portions of ethyl acetate. The combined organic fractions were concentrated *in vacuo* to give an 80% yield of an amorphous, light yellow-orange solid, mp 131.5-135 °C dec; ill-defined by TLC in 95:5

CH_2Cl_2 -MeOH. 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) was consistent with the assigned structure.

Step 3.1D 5-[3-(2-aminoethyl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1*H*-indol-5-yl]-2-ethyl-4,4-dimethyl-2,4-dihydropyrazol-3-one

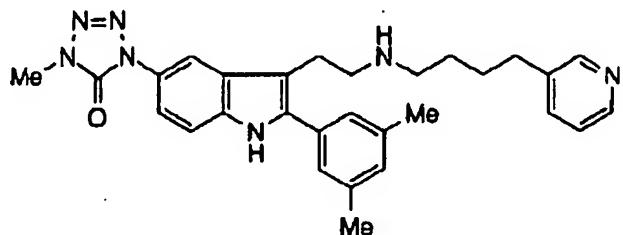
This compound was prepared from 2-ethyl-5-(4-hydrazinophenyl)-4,4-dimethyl-2,4-dihydropyrazol-3-one and 3-chloropropyl 3,5-dimethylphenyl ketone according to the procedure of Example 3.2 Step A, except that the reaction time was 15 hours. Flash chromatography of the crude product on silica gel (gradient elution with 97:3 and 95:5 CH_2Cl_2 -MeOH followed by 95:5:0.5 and 92.5:7.5:0.75 CH_2Cl_2 -MeOH-concd. NH_4OH) gave a 27% yield of light tan, stiff foam; homogeneous by TLC in 92.5:7.5:0.75 CH_2Cl_2 -MeOH-concd. NH_4OH . 500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) was consistent with the assigned structure. Mass spectrum (PB-NH₃/Cl): m/e = 403.2 (M + H).

Step 3.1E 5-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[2-[4-(pyridin-3-yl)butylaminoethyl-1*H*-indol-5-yl]-2-ethyl-4,4-dimethyl-2,4-dihydropyrazol-3-one

A mixture of 82.5 mg (0.205 mmol) 5-[3-(2-aminoethyl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1*H*-indol-5-yl]-2-ethyl-4,4-dimethyl-2,4-dihydropyrazol-3-one and 124 mg (0.475 mmol) of magnesium sulfate was purged with nitrogen and stirred in an ice-methanol bath at about -10 to -5 °C as a solution of 34.3 mg (0.23 mmol) of 4-(pyridin-4-yl)butyraldehyde in 0.500 mL of dry CDCl_3 was added gradually by syringe. The mixture was stirred under nitrogen at this temperature for 30 minutes. The septum was removed just long enough to add 10.0 mg (0.265 mmol) of sodium borohydride, and the solution was repurged with nitrogen. The mixture was stirred at -10 to -5 °C as 350 mL of dry methanol was added gradually, and stirring was continued at this temperature. After 45 minutes, the mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with brine, then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC on 6 1000-micron silica gel

GF plates (developed in 87.5:12.5 CH₂Cl₂-MeOH). Isolation of the product band (by extraction with 90:10:1 CH₂Cl₂-MeOH-concd. NH₄OH) gave 49.8 mg (45%) of a light beige, stiff foam; essentially homogeneous by TLC in 90:10 CH₂Cl₂-MeOH. 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) was consistent with the assigned structure. Mass spectrum (ESI): m/e = 536.4 (M + H).

EXAMPLE 3.2



1-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[2-(4-pyridin-3-yl-butylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl]4-methyl-1,4-dihydrotetrazol-5-one

Step 3.2A 2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]ethylamine
 To a solution of 3-chloropropyl 3,5-dimethylphenyl ketone (2.5g in 13.5 mL *tert*-butanol) was added 1.65 g 4-nitrophenylhydrazine and stirred for 20 minutes at room temperature. At this time, 108 mL of 90% aqueous methanol was added and the mixture heated to reflux on an oil bath. After 16 hours, the mixture was cooled to room temperature and the volatiles removed *in vacuo*. The residue was triturated with ethyl acetate and allowed to stand at 0 °C for 8 hours. Filtration of the resulting suspension gave the crude title compound as the hydrochloride salt (1.4 g).

Step 3.2 B N-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]ethylbenzamide

To a solution of 2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1*H*-indol-3-yl]ethylamine (3.0 g in 80 mL dry methylene chloride) at 0 °C was added 4.0 mL triethylamine followed by 1.4 mL benzoyl chloride and the mixture stirred at low temperature. After 20 minutes, the reaction was quenched by the addition of saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The organic portion was washed with water and concentrated *in vacuo* to give the crude title compound (1.43 g).

Step 3.2C Benzyl-(2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1*H*-indol-3-yl]ethyl)amine

To a stirred solution of *N*-(2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1*H*-indol-3-yl]ethyl)benzamide (1.7 g in 130 mL dry tetrahydrofuran) was added 35 mL of a 1M solution of borane in tetrahydrofuran and the mixture heated slowly to reflux on an oil bath. After 2 hours the mixture was cooled to room temperature and the excess borane quenched by the careful addition of methanol. The mixture was concentrated to half-volume, treated with *N,N*-dimethylethanamine (13 mL) and heated to reflux on an oil bath. After 3 hours the mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (methylene chloride:methanol, 97:3) gave the title compound (1.5 g).

Step 3.2D Benzyl-(2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1*H*-indol-3-yl]ethyl)-(4-pyridin-3-yl-butyl)amine

A mixture of benzyl-(2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1*H*-indol-3-yl]ethyl)amine (700 mg) and 4-pyridin-3-yl butyraldehyde (314 mg) were solvated in 30 mL dry methanol to which ca. 2 g powdered 3Å molecular sieves were added. The pH of this mixture was adjusted to 5 by the addition of trifluoroacetic acid and then 441 mg sodium cyanoborohydride was added and the mixture stirred at room temperature. After 48 hours, the mixture was filtered through diatomaceous earth, concentrated *in vacuo* and purified by flash

chromatography on silica gel (methylene chloride:methanol:ammonium hydroxide, 96:4:0; then 96:4:1) to give the title compound (676 mg).

Step 3.2E 3-[2-[benzyl-(4-pyridin-3-yl-butyl)amino]ethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-ylamine

To a stirred solution of benzyl-[2-(2-(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1*H*-indol-3-yl)ethyl]- (4-pyridin-3-yl-butyl)amine (350 mg in 30 mL absolute ethanol) was added ca. 30 mg of Raney® nickel. The reaction flask was fitted with a hydrogen balloon, evacuated and recharged with hydrogen (3 times) and stirred at room temperature. After 3 hours the reaction was flushed with nitrogen, filtered over diatomaceous earth and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (methylene chloride:methanol:ammonium hydroxide, 96:4:1) gave the title compound (246 mg).

Step 3.2F Benzyl-[2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-isocyanato-1*H*-indol-3-yl]ethyl]- (4-pyridin-3-yl-butyl)amine

To a solution of 3-[2-[benzyl-(4-pyridin-3-yl-butyl)amino]ethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1*H*-indol-5-ylamine (120 mg in 8 mL dry methylene chloride) at 0 °C was added 26.6 mg triphosgene followed by 0.050 mL pyridine and the mixture stirred at low temperature. After 50 minutes, the mixture was concentrated *in vacuo* to give the crude title compound (120 mg).

Step 3.2G 1-[3-[2-[benzyl-(4-pyridin-3-yl-butyl)amino]ethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1*H*-indol-5-yl]-1,4-dihydrotetrazol-5-one

To a solution of freshly prepared aluminum azide (0.6 mmol in 6 mL dry tetrahydrofuran) was added 120 mg benzyl-[2-(2-(3,5-dimethylphenyl)-5-isocyanato-1*H*-indol-3-yl)ethyl]- (4-pyridin-3-yl-butyl)amine and the mixture heated to reflux on an oil bath. After 20 hours, the mixture was cooled to room temperature concentrated poured into a mixture of 1M sodium potassium tartarate and ice, stirred vigorously for 40 minutes then partitioned between ethyl acetate and water. The organic portion was washed successively with 1M sodium

potassium tartarate, water and brine then dried over sodium sulfate. Purification of the concentrate by flash chromatography on silica gel (methylene chloride:methanol, 88:12) gave the title compound (58 mg).

Step 3.2H 1-[3-[2-[benzyl-(4-pyridin-3-yl-butyl)aminoethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl]-4-methyl-1,4-dihydrotetrazol-5-one

To a solution of 1-[3-[2-[benzyl-(4-pyridin-3-yl-butyl)-amino]ethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl]-1,4-dihydrotetrazol-5-one (25 mg in 1.5 mL dry *N,N*-dimethylformamide) at 0 °C was added 13 mg potassium carbonate followed by 0.033 mL of a 10% solution of iodomethane in methylene chloride, and the mixture stirred at low temperature. After 2 hours, the reaction was quenched by the addition of saturated aqueous ammonium chloride and the mixture extracted with ethyl acetate. The organic portion was washed successively with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification of the concentrate by flash chromatography on silica gel (methylene chloride:methanol, 95:5) gave the title compound (20 mg).

Step 3.2I 1-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[2-(4-pyridin-3-yl-butyl)amino]ethyl]-1H-indol-5-yl]-4-methyl-1,4-dihydrotetrazol-5-one

To a stirred solution of 1-[3-[2-[benzyl-(4-pyridin-3-yl-butyl)amino]ethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl]-4-methyl-1,4-dihydrotetrazol-5-one (20 mg in 4 mL methanol) was added 15 mg of 10% palladium hydroxide on carbon catalyst followed by acetic acid (0.020 mL of a 30% solution in water). The reaction flask was fitted with a hydrogen balloon, evacuated and recharged with hydrogen (3 times) and stirred at room temperature. After 30 minutes the reaction was flushed with nitrogen, filtered over diatomaceous earth and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography

(methylene chloride:methanol:ammonium hydroxide, 90:6.5:1) gave the title compound (16 mg). $m/e = 496$ ($M + H$)

PREPARATION OF SYNTHETIC INTERMEDIATES

Step A: 4-chloro-N-methoxy-N-methylbutyramide

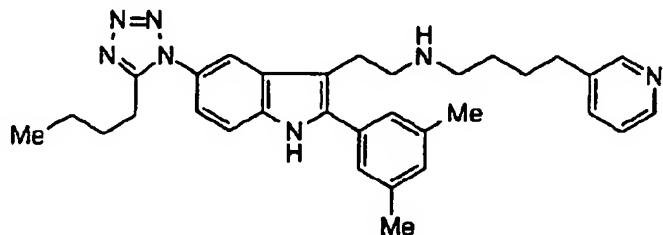
To a solution of 4-chlorobutyryl chloride (10.0 g in 200 mL of dry methylene chloride) was added 10.4 g of *N,N*-dimethylhydroxylamine hydrochloride. The mixture was stirred under nitrogen and maintained below 25 °C by cooling in an ice bath as necessary while triethylamine (29.1 mL) was added dropwise over about 20 minutes, resulting in precipitation. After 1.5 hours at room temperature, the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between 100 mL of diethyl ether and 100 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic layer was washed with an additional 100 mL of saturated sodium bicarbonate, and the aqueous fractions were back-extracted with ether. The combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to give 10.5 g (90%) of an oil, which had satisfactory purity by 1H NMR ($CDCl_3$). Mass spectrum (PB-NH₃/Cl): $m/e = 166$ ($M + H$).

Step B: 3-chloropropyl 3,5-dimethylphenyl ketone

A solution of 10.2 mL (13.9 g; 72 mmol) 5-bromo-*m*-xylene in 200 mL of anhydrous tetrahydrofuran was stirred under nitrogen at -78 °C as 35.8 mL (84 mmol) of 2.5 M *n*-butyllithium in tetrahydrofuran was added dropwise. After 15 minutes at -78 °C, a solution of 10.0 g (60 mmol) of 4-chloro-*N*-methoxy-*N*-methylbutyramide in 30 mL of anhydrous tetrahydrofuran was added dropwise over 25-30 minutes. The resulting solution was maintained at -78 °C for 45 minutes and then warmed briefly to room temperature. The reaction was quenched by addition of 40 mL of 2 N hydrochloric acid and then partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution

and then saturated aqueous sodium chloride solution. The organic solution was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography of the residue afforded 8.91 g (70%) of an oil, which had satisfactory purity by ^1H NMR (CDCl_3).

EXAMPLE 3.3



{2-[5-(2-butylpentazol-1-yl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-4-pyridin-3-yl-butyl)amine

Step 3.3A Benzyl-[2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester

To a solution of benzyl-[2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]ethyl]amine (EXAMPLE 3.2 StepC, 450 mg in 10 mL tetrahydrofuran and 3 mL water) at 0 °C was added a solution of 491 mg di-*tert*-butyl dicarbonate followed by 236 mg potassium carbonate and the resulting suspension stirred vigorously at 0 °C. After 50 minutes, the reaction was quenched by the addition of excess saturated aqueous ammonium chloride and the mixture extracted with ethyl acetate. The organic portion was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate, 3:1) to give the title compound (530 mg).

Step 3.3B 12-[5-amino-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-3-yl]ethylbenzylcarbamic acid *tert*-butyl ester

Prepared essentially as described in EXAMPLE 3.2E starting from benzyl-{2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-nitro-1H-indol-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (530 mg) to give the title compound (387 mg).

Step 3.3C Benzyl-{2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-pentanoylamino-1H-indol-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester

To a solution of {2-[5-amino-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}benzylcarbamic acid *tert*-butyl ester (200 mg in 10 mL dry methylene chloride) at 0 °C was added 0.18 mL triethylamine followed by the dropwise addition of 0.06 mL valeryl chloride and the mixture stirred at low temperature. After 17 minutes, the reaction was quenched by the addition of saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The organic portion was washed successively with saturated sodium bicarbonate and saturated ammonium chloride then dried over sodium sulfate. Purification of the concentrate by flash chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate, 3:2) gave the title compound (230 mg).

Step 3.3D Benzyl-{2-[5-(2-burylpentazol-1-yl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester

To a solution of benzyl-{2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-pentanoylamino-1H-indol-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (80 mg in 3 mL dry methylene chloride) was added in order 76.6 mg triphenylphosphine, 21 mg imidazole, 72 mg zinc azide(pyridine complex) and 0.048 mL diethyl azodicarboxylate and the mixture stirred at room temperature. After 15 hours an additional portion of zinc azide•2 pyridine (29 mg) was added. After another 1 hour reaction time, the pot was cooled to room temperature and the reaction mixture applied directly to a silica gel column for purification by flash chromatography (hexane:methylene chloride:ethyl acetate, 3:4:1; then 2:0:1) to give the title compound (57 mg).

Step 3.3E Benzyl-{2-[5-(2-butylpentazol-1-yl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}amine

To a solution of benzyl-{2-[5-(2-butylpentazol-1-yl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (57 mg in 3.5 mL methylene chloride) at 0 °C was added 0.12 mL anisole followed by 0.80 mL trifluoroacetic acid and the mixture stirred at 0 °C. After 1.5 hours, the mixture was concentrated *in vacuo* and the residual acid removed by azeotrope with toluene to give the crude title compound in quantitative yield.

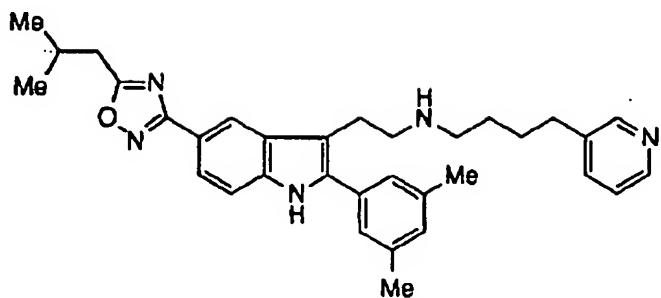
Step 3.3F Benzyl-{2-[5-(2-butylpentazol-1-yl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl)-(4-pyridin-3-yl-butyl)amine

Prepared essentially as described in EXAMPLE 3.2D starting from benzyl-{2-[5-(2-butylpentazol-1-yl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}amine (58 mg) to give the title compound (43 mg).

Step 3.3G {2-[5-(2-butylpentazol-1-yl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl)-(4-pyridin-3-yl-butyl)amine

Prepared essentially as described in EXAMPLE 3.2I starting from benzyl-{2-[5-(2-butylpentazol-1-yl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-(4-pyridin-3-yl-butyl)amine (43 mg) to give the title compound (34 mg). m/e = 522 (M + H).

EXAMPLE 3.4



(2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-(isobutyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1H-indol-3-yl)ethyl-(4-pyridin-3-yl-butyl)amine

Step 3.4A (2-[5-cyano-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester

Prepared essentially as described in EXAMPLE 3.3A starting from 3-(2-aminoethyl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indole-5-carbonitrile (prepared essentially as described in EXAMPLE 3.2 Step A) to give the title compound (300 mg).

Step 3.4B (2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-1H-indol-3-yl]ethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester

A solution of (2-[5-cyano-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (300 mg in 5 mL ethanol) was added to a suspension of 725 mg potassium carbonate and 273 mg hydroxylamine hydrochloride in 7 mL ethanol and the whole heated to reflux on an oil bath. After 21 hours, the mixture was cooled to room temperature and filtered to remove solids. The filtrate was concentrated *in vacuo* then partitioned between ethyl acetate and water. The organic portion was washed with water, dried over sodium sulfate and the concentrate purified by flash chromatography on silica gel (methylene chloride:methanol, 92:8) to give the title compound (105 mg).

Step 3.4C {2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-(5-isobutyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-1H-indol-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester

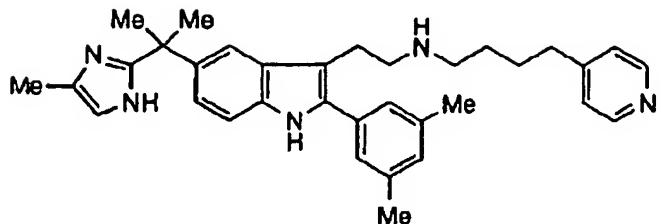
To a stirred solution of isovaleric acid (0.025 mL in 4 mL methylene chloride) was added 1-hydroxybenzotriazole (37.8 mg) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (43.6 mg) and the reagents allowed to mix for 30 minutes. At this time a solution of {2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)-1H-indol-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (81 mg in 3 mL methylene chloride) was added and the reaction stirred at room temperature. After 2 hours, the mixture was concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography on silica gel (methylene chloride:methanol, 96:4) to give the title compound (81 mg).

Step 3.4D 2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-(5-isobutyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-1H-indol-3-yl]ethylamine

Prepared essentially as described in EXAMPLE 3.3E starting from {2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-(5-isobutyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-1H-indol-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (67 mg) to give the title compound (48 mg).

Step 3.4E {2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-(5-isobutyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-1H-indol-3-yl]ethyl}-[4-pyridin-3-yl-butyl]amine

To a solution of 2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-(5-isobutyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-1H-indol-3-yl]ethylamine (22 mg in 1.5 mL chloroform) at 0 °C was added anhydrous magnesium sulfate (38 mg) followed by 4-(3-pyridyl)-butanal (11 mg) and the mixture stirred at low temperature for 15 minutes. At this time sodium borohydride (3.7 mg in 0.50 mL methanol) was added and the mixture stirred at 0° C. After 30 minutes, the reaction was quenched by the addition of water and the mixture extracted with ethyl acetate. The organic portion was washed successively with saturated potassium carbonate and brine then dried over sodium sulfate. Purification of the concentrate by flash chromatography on silica gel (methylene chloride:methanol, 92:8) gave the title compound (26.5 mg). m/e = 522 (M + H)

EXAMPLE 3.5

(2-{2-(3,5-dimethylphenyl)-5-[1-methyl-1-(4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-ethyl]-1H-indol-3-yl}-ethyl)-(4-pyridin-4-yl-butyl)-amine

Step 3.5A 2-[3-(2-*tert*-butoxycarbonylaminoethyl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl]-2-methyl-propionic acid ethyl ester

Prepared essentially as described in EXAMPLE 3.3A starting from 2-[3-(2-aminoethyl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionic acid ethyl ester (EXAMPLE 2, 1.13 g) to give the title compound (1.28 g).

Step 3.5B 2-[3-(2-*tert*-butoxycarbonylaminoethyl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionic acid

To a stirred solution of 2-[3-(2-*tert*-butoxycarbonylaminoethyl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl]-2-methyl-propionic acid ethyl ester (1.28 g in 25 mL ethanol) was added 30 mL of 0.5N sodium hydroxide and the mixture heated to 90 °C on an oil bath. After 30 hours the mixture was concentrated *in vacuo*, diluted with water and extracted with diethyl ether (3x). The aqueous layer was then made acidic by the addition of 0.5N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with

water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give the crude title compound (1.23 g).

Step 3.5C (2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-[1-(methoxymethyl carbamoyl)-1-methyl-ethyl]-1H-indol-3-yl]ethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester

To a suspension of 2-[3-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionic acid (1.23g in 15 mL *N,N*-dimethylformamide) at 0° C was added 608 mg of 1-hydroxybenzotriazole (HOBt), 0.48 mL 4-methylmorpholine and 352 mg of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride and the mixture stirred at low temperature. After 15 minutes, 826 mg 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC) were added and the mixture warmed to room temperature. The reaction was quenched after 3.5 days by concentration *in vacuo*, resuspending in ethyl acetate and washing sequentially with water, 0.3N sodium bisulfate, water, saturated sodium bicarbonate and brine. The organic portion was dried over sodium sulfate and the concentrate purified by flash chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate, 3:1) to give the title compound (905 mg).

Step 3.5D (2-[5-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-3-yl]ethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester

To a solution of (2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-[1-(methoxymethylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-1H-indol-3-yl)ethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (296 mg in 5 mL dry tetrahydrofuran) at 0 °C was added 1.8 mL of a 1M lithium aluminum hydride solution in tetrahydrofuran and the mixture stirred at low temperature. After 1 hour, the reaction was quenched by the careful addition of 0.3M aqueous sodium bisulfate solution. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate and the organic portion washed successively with 0.3M aqueous sodium bisulfate, water and brine. This was then dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo* and purified

by flash chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate, 85:15) to give the title compound (253 mg).

Step 3.5E (2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-[1-methyl-1-(4-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethyl]-1*H*-indol-3-yl]ethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester

To a solution of {2-[5-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (475 mg in 15 mL methanol) was added 1 mL of a 40% aqueous solution of pyruvic aldehyde followed by 2.2 mL ammonium hydroxide and the mixture stirred at room temperature. After 2 days, an additional portion of 40% aqueous pyruvic aldehyde (0.50 mL) and ammonium hydroxide (1.1 mL) were added. Finally after 4 days the reaction mixture was concentrated *in vacuo*, the residue resolved in ethyl acetate and washed sequentially with water and brine. The combined organics were dried over sodium sulfate and the concentrate purified by flash chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate, 1:4) to give the title compound (402 mg).

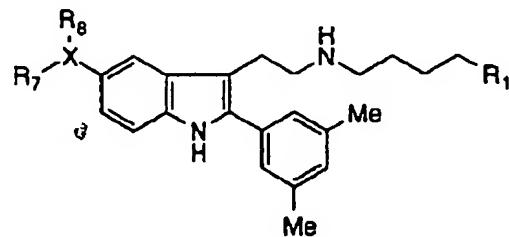
Step 3.5F 2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-[1-methyl-1-(4-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethyl]-1*H*-indol-3-yl]ethylamine

Prepared essentially as described in EXAMPLE 3.3E starting from (2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-[1-methyl-1-(4-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethyl]-1*H*-indol-3-yl]ethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (353 mg) to give the title compound (198 mg).

Step 3.5G (2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-[1-methyl-1-(4-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethyl]-1*H*-indol-3-yl]ethyl)-(4-pyridin-4-yl-butyl)-amine

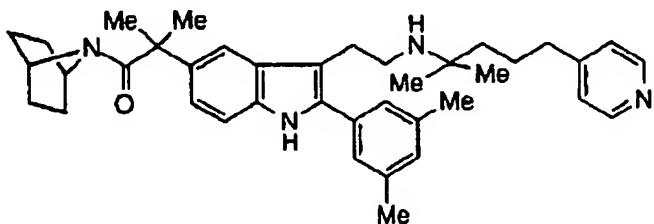
Prepared essentially as described in EXAMPLE 3.2D starting from 2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-5-[1-methyl-1-(4-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)ethyl]-1*H*-indol-3-yl]ethylamine (97 mg) and using 4-pyridin-4-yl butyraldehyde to give the title compound (73 mg). m/e = 520 (M+1)

Following a procedure similar to that described in
EXAMPLES 3.1-3.5, the following compounds were prepared:



Example #	X-R ₇ ,R ₈	R ₁	m/e
3A		4-pyridyl	536 (M + H)
3B		3-pyridyl	510 (M + H)
3C		3-pyridyl	524 (M + H)
3D			528 (M + H)
3E		3-pyridyl	508 (M + H)

3F		4-pyridyl	522 (M + H)
3G		4-pyridyl	464 (M + H)
3H		4-pyridyl	478 (M + H)
3I		4-pyridyl	506 (M + H)
3J		3-pyridyl	520 (M + H)

EXAMPLE 4

1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-(2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[2-(1,1-dimethyl-4-pyridin-4-yl-butylamino)-ethyl]-1H-indol-5-yl)-2-methylpropan-1-one

Step 4A 1-(3-methyl-but-2-enyl)-tetrahydrothiophenium bromide

To a solution of prenyl bromide (2.9 g in 10 mL dry tetrahydrofuran) at 0 °C was added 1.8 mL tetrahydrothiophene and the

mixture allowed to warm to room temperature. After 22 hours, the mixture was concentrated *in vacuo* and the remaining starting materials removed by azeotrope with toluene to give the crude title compound as a white solid (2.2 g).

Step 4B 4-[3-(2-methylpropenyl)oxiranyl]pyridine

To a suspension of 1-(3-methyl-but-2-enyl)-tetrahydrothiophenium bromide (381 mg in 5 mL dry tetrahydrofuran) at 0 °C was added 0.31 mL pyridine-4-carboxaldehyde followed by 111 mg sodium hydride and the mixture allowed to warm to room temperature. After 1.5 hours, an additional 0.15 mL pyridine-4-carboxaldehyde was added and after 30 minutes the reaction quenched by the addition of water. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water and the organic portion washed with saturated aqueous sodium bicarbonate and dried over sodium sulfate. Purification of the concentrate by flash chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate, 1:2) gave the title compound (138 mg).

Step 4C 1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-[2-(3,5-dimethyl-phenyl)-3-[2-(4-hydroxy-1,1-dimethyl-4-pyridin-4-yl-but-2-enylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl]-2-methylpropan-1-one

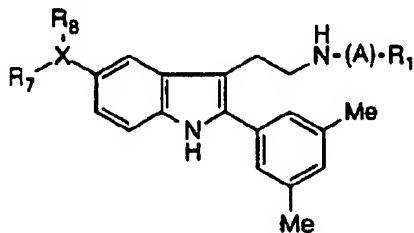
To a solution of 2-[3-(2-aminoethyl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl]-1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-methylpropan-1-one (prepared essentially as described in EXAMPLE 2, 70 mg in 6 mL dry tetrahydrofuran) was added 2 mL of a solution of 86 mg 4-[3-(2-methylpropenyl)oxiranyl]pyridine in tetrahydrofuran followed by 24 mg tetrakis(triphenylphosphine)palladium and the mixture heated to 65 °C on an oil bath. After 2 hours, the mixture was cooled to room temperature, concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (methylene chloride:methanol, 92:8; then 88:12) to give the title compound (91 mg).

Step 4D 1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-[2-(3,5-dimethyl-

phenyl)-3-[2-(1,1-dimethyl-4-pyridin-4-yl-butylamino)-ethyl]-1H-indol-5-yl]-2-methylpropan-1-one

To a solution of 1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[2-(4-hydroxy-1,1-dimethyl-4-pyridin-4-yl-but-2-enylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl]-2-methylpropan-1-one (27 mg in a mixture of 2 mL dry tetrahydrofuran and 2 mL ethyl acetate) at 0 °C was added 0.010 mL trifluoroacetic anhydride followed by 0.009 mL triethylamine and the mixture stirred at low temperature. After 15 minutes, 0.030 mL acetic acid was added and along with 28 mg palladium hydroxide on carbon. The reaction flask was fitted with a hydrogen balloon, evacuated and recharged with hydrogen (3 times) and stirred at room temperature. After 8 hours the reaction was flushed with nitrogen, filtered over diatomaceous earth and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (methylene chloride:methanol:ammonium hydroxide, 94:6:1) gave the title compound (15 mg). m/e = 591 (M+H).

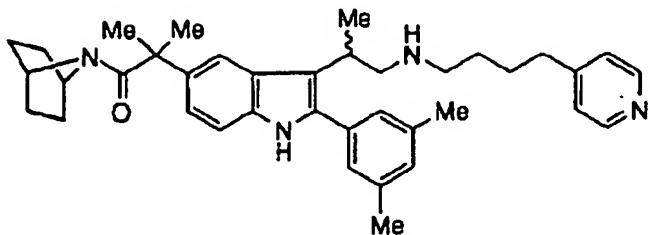
Following a procedure similar to that described in EXAMPLES 4 and 2, the following compounds were prepared:



Example #	X-R ₇ ,R ₈	-(A)-R ₁	m/e

4A			605 (M + H)
4B			591 (M + H)
4C			535 (M + H)
4D			535 (M + H)
4E			605 (M + H)
4F			549 (M + H)
4G			577 (M + H)
4H			577 (M + H)

EXAMPLE 5.1



1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-(2-(3,5-dimethylphenyl)-3-(1-methyl-2-(4-pyridin-4-ylbutylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)-2-methylpropan-1-one

Step 5.1A 2-methylcyclopropanecarboxylic acid *N*-methoxy-*N*-methyl-amide

To a solution of 2-methylcyclopropanecarboxylic acid (10 g in a mixture of 200 mL benzene and 2 mL *N,N*-dimethylformamide) at 0° C was added 10.5 mL of oxalyl chloride and the mixture stirred at 0° C for 30 minutes then warmed to room temperature for 30 minutes. At this time, 14.6 g of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride was added followed by 41 mL of triethylamine. The mixture was stirred at room temperature for one hour then quenched by the addition of saturated sodium bicarbonate. The aqueous portion was extracted with ethyl acetate and the combined organics washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The product was purified by distillation under reduced pressure to give 8.9 g as an oil.

Step 5.1B (3,5-dimethylphenyl)-(2-methylcyclopropyl)methanone

To a solution of 5-bromo-*meta*-xylene (5.7 mL in 120 mL of dry tetrahydrofuran) at -78° C was added 30.6 mL of a 1.4M solution of *n*-butyllithium in hexane and the mixture stirred at low temperature. After 15 minutes, a solution of 2-methylcyclopropanecarboxylic acid *N*-methoxy-*N*-methyl-amide (5.0 g in 50 mL tetrahydrofuran) was added dropwise over 5 minutes and the mixture then allowed to warm slowly to room temperature. After 1 hour, the reaction was quenched by the addition of 20 mL 2N hydrochloric acid and 40 mL water. This was

extracted with ethyl acetate washed with saturated sodium bicarbonate and brine then dried over sodium sulfate to give 6.95 g of the title compound (crude).

Step 5.1C 2-[3-(2-amino-1-methylethyl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionic acid ethyl ester

To a solution of 2-(4-hydrazinophenyl)-2-methylpropionic acid ethyl ester (5.7 g in 20 mL n-butanol) was added 4 g (3,5-dimethylphenyl)-(2-methylcyclopropyl)methanone followed by 1.3 mL conc. hydrochloric acid and the mixture heated to 110° C on an oil bath. After 16 hours, the mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed sequentially with 0.5 N sodium hydroxide, water and brine. The combined organics were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (methylene chloride:methanol, 95:5) gave the title compound (2.5 g).

Step 5.1D 2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-{1-methyl-2-(4-pyridin-4-yl-butylamino)-ethyl}-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionic acid ethyl ester

Prepared essentially as described in EXAMPLE 2, Step A from 2-[3-(2-amino-1-methylethyl)-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionic acid ethyl ester (233 mg) to give the title compound (258 mg).

Step 5.1E 2-[3-(2-[benzyloxycarbonyl-(4-pyridin-4-yl-buryl)-aminol-1-methyl-ethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionic acid ethyl ester

Prepared essentially as described in EXAMPLE 2, Step B from 2-(2-(3,5-dimethylphenyl)-3-{1-methyl-2-(4-pyridin-4-yl-butylamino)-ethyl}-1H-indol-5-yl)-2-methylpropionic acid ethyl ester (258 mg) to give the title compound (240 mg).

Step 5.1F 2-[3-[2-[benzyloxycarbonyl-(4-pyridin-4-yl-butyl)amino]-1-methylethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionic acid

Prepared essentially as described in EXAMPLE 2, Step C from 2-[3-[2-[benzyloxycarbonyl-(4-pyridin-4-yl-butyl)amino]-1-methylethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionic acid ethyl ester (240 mg) to give the title compound (222 mg).

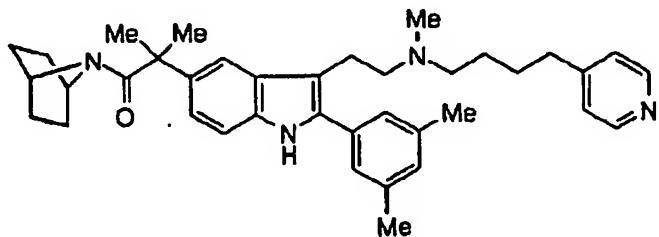
Step 5.1G [2-[5-[2-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-3-yl]propyl]- (4-pyridin-4-yl-butyl)carbamic acid benzyl ester

Prepared essentially as described in EXAMPLE 2, Step D from 2-[3-[2-[benzyloxycarbonyl-(4-pyridin-4-yl-butyl)amino]-1-methylethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-5-yl]-2-methylpropionic acid (91 mg) to give the title compound (66 mg).

Step 5.1H 1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[1-methyl-2-(4-pyridin-4-yl-butylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl]-2-methylpropan-1-one

Prepared essentially as described in EXAMPLE 2, Step E from [2-[5-[2-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-2-(3,5-dimethylphenyl)-1H-indol-3-yl]propyl]- (4-pyridin-4-yl-butyl)carbamic acid benzyl ester (62 mg) to give the title compound (27 mg). m/e = 577 (M + H).

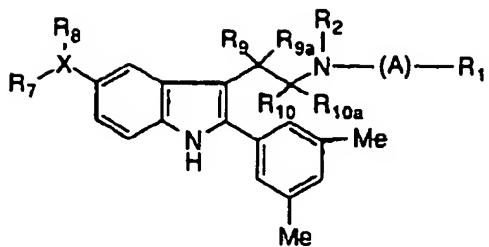
EXAMPLE 5.2



1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[2-(methyl-14-(pyridin-4-yl)butyl)aminoethyl]-1H-indol-5-yl]-2-methylpropan-1-one

A dry flask containing 120 mg (0.21 mmol) of 1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[2-[4-(pyridin-4-yl)butylamino]ethyl]-1H-indol-5-yl]-2-methylpropan-1-one (prepared essentially as described in EXAMPLE 2), 63.0 mg (2.1 mmol) of paraformaldehyde, and 200 mg of powdered 3A molecular sieves was fitted with a septum and purged thoroughly with nitrogen. Next, 5 mL of methanol and 0.121 mL (126.1 mg, 2.1 mmol) of glacial acetic acid were added, and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. Then 52.8 mg (0.84 mmol) of sodium cyanoborohydride was added, followed after an additional 25 minutes by 2.5 mL of anhydrous tetrahydrofuran. After 1 day, the mixture was filtered, and the filter cake was washed thoroughly with methylene chloride. The filtrate was shaken in a separatory funnel with water. The aqueous phase was extracted an additional 3 times with methylene chloride. The combined organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was flash chromatographed on silica gel (gradient elution with 99:1:0.1 to 95:5:0.5 CH₂Cl₂-MeOH-concd. NH₄OH) to yield 95.4 mg (79%) of a yellow, stiff foam; homogeneous by TLC in 95:5:0.5 CH₂Cl₂-MeOH-concd. NH₄OH. 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) was consistent with the assigned structure. Mass spectrum (ESI): m/e = 577.5 (M + H).

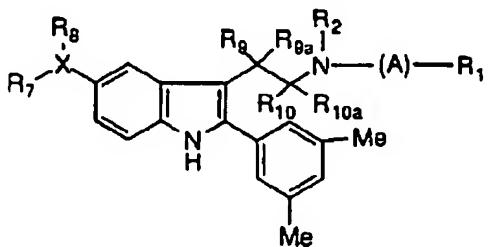
Following a procedure similar to that described in EXAMPLES 5.1 and 5.2, the following compounds were prepared:



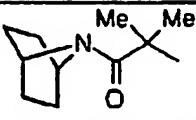
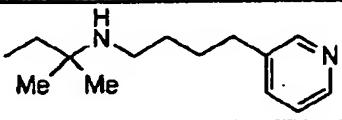
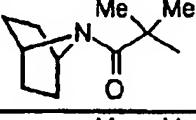
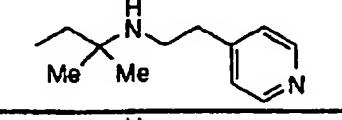
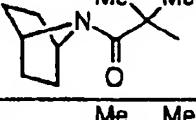
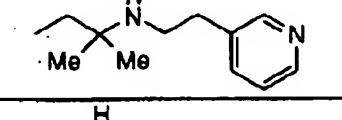
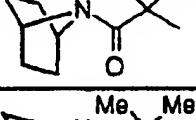
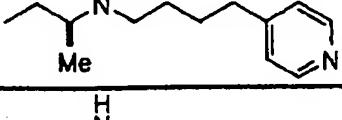
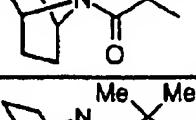
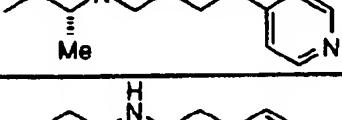
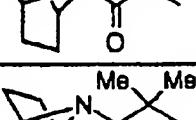
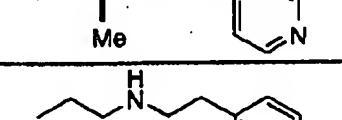
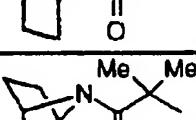
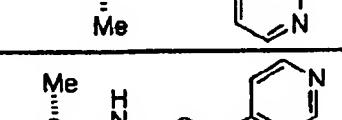
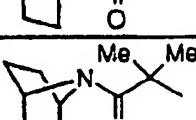
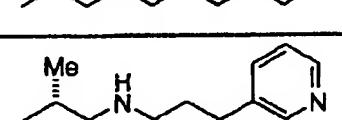
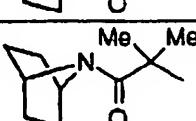
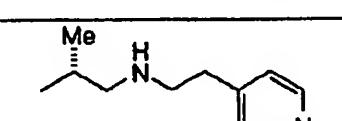
Example #	X-R7,R8	$\begin{array}{c} R_9 \\ \\ R_8 - C - N - R_2 \\ \\ R_{10} \end{array}$ (A) — R ₁	
5A			577 (M + H)
5B			578 (M + H)

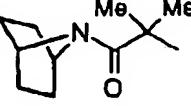
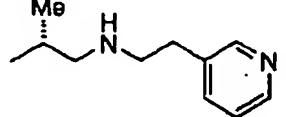
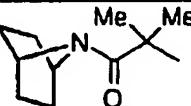
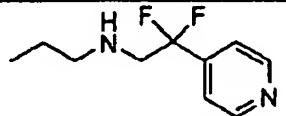
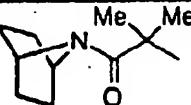
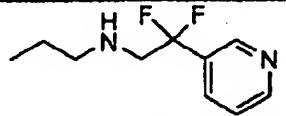
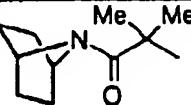
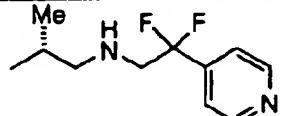
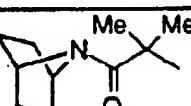
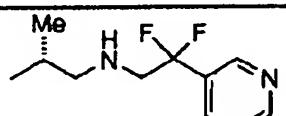
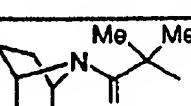
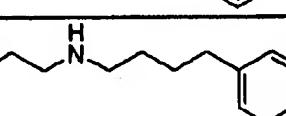
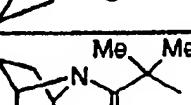
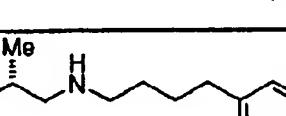
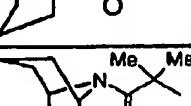
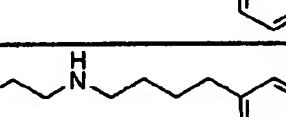
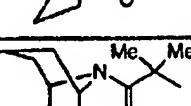
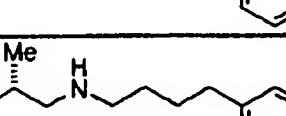
EXAMPLE 6

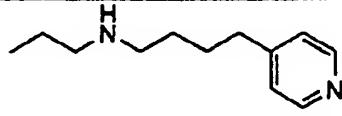
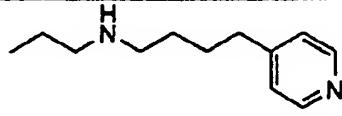
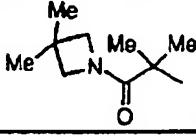
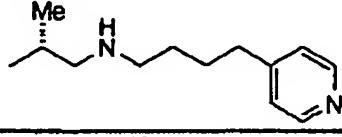
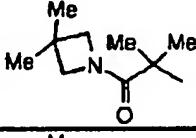
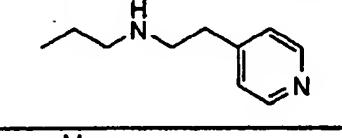
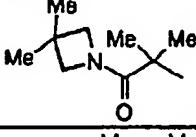
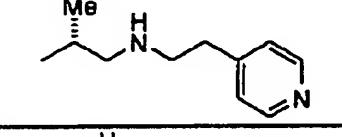
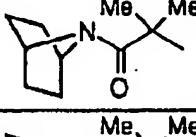
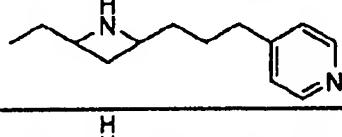
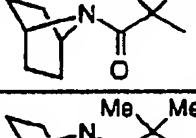
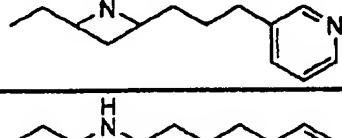
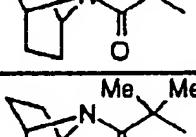
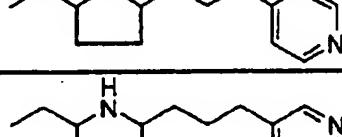
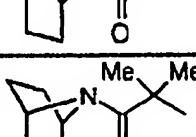
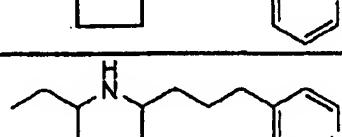
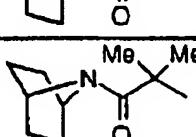
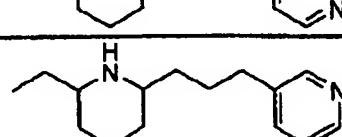
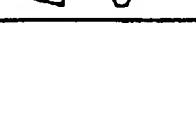
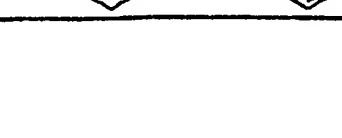
Following procedures similar to that described in EXAMPLES 1 through 5, the following compounds are prepared:



Example #	X-R7,R8	General Structure
6A		
6B		
6C		
6D		
6E		
6F		
6G		
6H		

6I		
6J		
6K		
6L		
6M		
6N		
6O		
6P		
6Q		
6R		

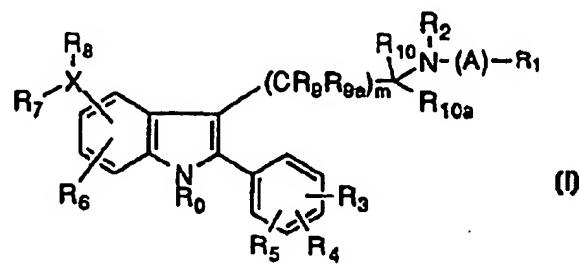
6S		
6T		
6U		
6V		
6W		
6X		
6Y		
6Z		
6AA		

6BB		
6BB		
6CC		
6DD		
6EE		
6FF		
6GG		
6HH		
6II		
6JJ		

6KK		
6LL		
6MM		
6NN		
6OO		

1. Abstract

There are disclosed pharmaceutical compositions comprising compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof which are useful as antagonists of GnRH and as such may be useful for the treatment of a variety of sex-hormone related and other conditions in both men and women.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.